Vergleichende experimentelle und klinische Prüfung von Prothipendyl, Itridal, Chlorprothixen und Dextromoramid beim Hund und bei der Katze

Horst Woiwode

1962

Aus der Medizinischen Tierklinik
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

Vorstand: Professor Dr. K. Ullrich

VERGLEICHENDE EXPERIMENTELLE UND KLINISCHE PRÜFUNG VON PROTHIPENDYL, ITRIDAL, CHLORPROTHIXEN UND DEXTROMORAMID BEIM HUND UND BEI DER KATZE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der veterinär-medizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von

Horst Woiwode

aus München

München 1962

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. K. Ullrich

Referent: Prof. Dr. K. Ullrich

Tag der Promotion: 27. Juli 1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

UNI-Druck, München 13, Amalienstraße 85

MEINER MUTTER
UND MEINER SCHWESTER
IN DANKBARKEIT

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
EINLEITUNG		1
GRUNDSÄTZLICHES ZU NEUROPLEGIE		2
VERWENDUNG IN DER HUMANMEDIZIN		
a)	Prothipendyl ("Dominal forte")	5
b)	"Itridal"	7
c)	Chlorprothixen ("Taractan")	8
d)	Dextromoramid ("Jetrium")	9
CHEMIE UND PHARMAKOLOGIE		
a)	Prothipendyl	11
b)	"Itridal"	14
c)	Chlorprothixen	15
d)	Dextromoramid	19
VERWENDUNG IN DER TIERMEDIZIN		
a)	Prothipendyl	22
b)	Chlorprothixen	22
c)	Dextromoramid	23
EIGENE VERSUCHE BEIM HUND		
I. a)	Prothipendyl	24
b)	"Itridal"	32
c)	Chlorprothixen	38
d)	Dextromoramid	44
II. a)	Combelen mit Dextromoramid	44
b)	Prothipendyl mit Dextromoramid	52
c)	Chlorprothixen mit Dextromoramid	61
III.	Erfahrungen mit diesen Substanzen bei der Katze	65
DISKUSSION		67
ZUSAMMENFASSUNG		74
LITERATURVERZEICHNIS		76

EINLEITUNG

Zum Zwecke der Schmerzausschaltung und Ruhigstellung der Patienten bei medizinischen Eingriffen sind seit früher Zeit mannigfache Bestrebungen im Gange gewesen. In der neueren Zeit versuchte man außer der Anwendung der klassischen Narkotika durch Inhalation auch die intravenöse Applikation schlafmachender Substanzen, wodurch zuerst das Chloralhydrat, vor allem in der Tiermedizin, Bedeutung erlangte. Die Hinwendung zur intravenösen Narkose entschied dann schließlich das von Weese 1932 gefundene Evipan-Na. Damit war erstmals die Möglichkeit gegeben, dem Patienten nicht nur den Schmerz selbst, sondern auch die eine große somatische Belastung darstellende Angst vor der Narkose zu nehmen und den Weg zum Ausbau einer pharmkodynamisch zweckmäßigen Kombination von Medikamenten zur Erleichterung diagnostischer und therapeutischer Eingriffe zu gehen. Fortschritte in dieser Richtung brachte auch die medikamentöse Vorbereitung der Patienten mit starken Analgeticis und vegetativ dämpfenden Mitteln in Form der Opiate und ihrer Abkömmlinge sowie der Belladonna-Alkaloide. Eine große Bereicherung erlangte die als Prämedikation bezeichnete medikamentöse Vorbereitung durch die von Laborit und Huguenard 1952 in die Medizin eingeführten Neuroplegika, die eine neurovegetativ dämpfende und zentral sedierende Wirkung besitzen und deren Hauptvertreter Phenothiazine sind.

Seit einigen Jahren haben in der Humanmedizin den Phenothiazinen chemisch nah verwandte Verbindungen, die Thipendyl- sowie die Thioxanthenderivate wachsende Bedeutung nicht nur in der Chirurgie, sondern auch in der Psychiatrie, Geburtshilfe und inneren Medizin erlangt. Über ihre Wirkungsweise bei Tieren, auch in Verbindung mit dem starken Analgeticum Dextromoramid, zu berichten, soll die Aufgabe vorliegender Arbeit sein, zu der ich von Herrn Professor Dr. Ullrich in dankenswerter Weise angeregt wurde.

GRUNDSÄTZLICHES ZUR NEUROPLEGIE

Den warmblütigen Individuen ist es mit Hilfe hochentwickelter Regulationssysteme möglich, sich konstante, interne Lebensbedingungen innerhalb physiologischer Grenzen zu erhalten (Claude Bernard, zit. nach Frey) (18). Alle aus der Umwelt auf solchen Organismus treffende Reize verschiedenster Art (traumatischer, infektiöser, thermischer, psychischer "Stress") werden durch neuroendokrin ausgelöste Gegenregulationen abgewehrt, die den ursprünglichen Gleichgewichtszustand, die Homöostase, wieder herstellen sollen. Die "Alarmreaktion" nach Selye, der die Bedeutung der Hypophyse und der Nebennieren in diesem Zusammenhang hervorhebt, die Cannon'sche "Notfallreaktion" und das "Irritationssyndrom" nach Reilly umschreiben diese auf Sympathicusreizung beruhenden Abwehrmaßnahmen, die als regelmäßige, typische Erscheinungen Ödeme, Thrombosen, viscerale Infarkte und Hyperämie mit verstärkter Permeabilität der Kapillaren im Gefolge haben. Übersteigt eine Aggression die Möglichkeiten des Organismus, die durch abwechselnd dissimilatorische, adrenergische und assimilatorische, cholinergische Reaktionsphasen ("postaggressive" harmonische Reaktionsschwankungen) wegen der besonderen Heftigkeit des Angriffes, Versagen des endokrinen oder vegetativen Systems, überschießender Reaktionen oder zu geringer Energiereserven, abzuwehren, so entspricht das resultierende Phänomen klinisch der postaggressiven Krankheit.

Entgegen den bis dahin herrschenden Bestrebungen in der Therapie, diese übermäßigen Abwehrreaktionen noch zu unterstützen, gewann die von Laborit (48) und Huguenard 1951 aufgestellte Theorie, nach der die auf eine Aggression folgenden Homoiostasereaktionen unzweckmäßig sind, praktische Bedeutung. Auf der Suche nach Mitteln zur Schockbekämpfung fanden diese Forscher, gelenkt von der Theorie, daß der Stress vom vegetativen Nervensystem unter Histaminfreisetzung ausgeht, die der Phenothiazinreihe angehörenden Antihistamine besonders wirksam. Als Nebenbefund zeigte sich aber bei deren Anwendung noch eine Hemmung vegetativer Reflexe und eine starke zentrale Sedierung mit Herabsetzung der Stoffwechselvorgänge, und bei Applikation vor Narkosen machte sich zur Erreichung der Toleranz eine erheblich geringere Dosis des Narkotikums notwendig.

Auf Grund dieser Erfahrungen konnten in den vergangenen 10 Jahren Die "Potenzierte Narkose", Die "kontrollierte Hypothermie" und die "pharmakologische Hibernation" festumrissene Begriffe im Rahmen der "Neuroplegie" werden. Die "potenzierte Narkose", worunter Laborit die Wirkungsverstärkung eines Narkotikums durch ein Mittel versteht, mit dem allein keine ausgesprochene Narkose zu erzielen ist, und die nach Bürgi (1931, zit. nach Fritsch 1954 (19)) auf einer "überadditiven Wirkung" mehrerer miteinander kombinierter Mittel mit gleicher Wirkungsrichtung beruhen soll, findet in der Human- wie in der Tiermedizin heute schon weitgehende Anwendung. Da die vegetativen Abwehrmaßnahmen sowie der Grundumsatz durch tiefe Narkose bedeutend herabgesetzt sind, ist eine Abkühlung mit physikalischen Mitteln (Eiswasser) möglich, ohne daß Erschöpfung der Kraftreserven und Tod die Folge sind. Dieses unter dem Begriff der "künstlichen Hypothermie" bekanntgewordene Verfahren findet Anwendung bei Herz- und Gehirnoperationen und in den Fällen, in denen wegen des gefährlichen prä- und zu erwartenden postoperativen Zustandes andernfalls mit letalem Ausgang gerechnet werden müßte.

Eine medikamentös bedingte künstliche Abkühlung erzeugen die vegetativen Wärmeregulationen hemmenden Neuroplegica auch ohne zusätzliche physikalische Maßnahmen. Indikation stellt u.a. der moribunde Zustand eines Patienten dar, bei dem gegenregulatorische Effekte zum Tode führen würden. Der Gesundheitszustand selbst ist durch diese "medikamentöse Hibernation" nicht zu ändern, jedoch ist der Zeitpunkt der Entscheidung auf einen späteren, vielleicht günstigeren Termin verschoben.

Die Wirkungsweise dieser als "Neuroplegica" benannten und zur großen Gruppe der "Psychosedativa" gerechneten Substanzen soll biologisch auf einer Hemmung des Kohlehydratstoffwechsels innerhalb der Funktion des Zentralnervensystems beruhen, worauf dann auch die Potenzierung der Narkose zurückzuführen ist. FORNI und PERUZZO wiesen nach, daß ein "Potentialisator" (Largactil) den Hirnstoffwechsel senkt, wobei Leber- und Nierenstoffwechsel aber unbeeinflußt bleiben, während TERZIAN und DELL zeigten, daß das Largactil auf die reticuläre Substanz einwirkt, die die verbindenden Zellelemente zwischen Hirnrinde und Zwischenhirnzentren ausmacht und die für die Korrelation "zwischen den von der sensiblen Peripherie ausgehenden sensitiv-sensorischen Bündeln und der Rinde einerseits und den zentrifugalen Bahnen andererseits" wichtig ist (zit. nach Laborit) (48). Auch für die Thipendyl- und Thioxanthenderivate wird der Angriffspunkt in der Substantia reticularis des Stamm-

hirns vermutet. Die Wirkung der Neuoplegica ist vornehmlich sympathicolytisch. Die parasympathicolytische Wirkung der einzelnen Neuroplegica ist unterschiedlich.

Um nun "einen Zustand vegetativen Desinteresses herbeizuführen", empfiehlt Laborit (48) nichtaggressive Dosen verschiedener pharmacodynamischer Mittel, die in allen Ebenen des vegetativen Nervensystems wirksam sind, zu verwenden, um so eine ausbalancierte, nicht toxische Hemmung des Vegetativums zu erzielen, wobei es ratsamer sei, den für Stoffwechsel, Reaktionen des Organismus auf die Umwelt und Kohlehydratstoffwechsel verantwortlichen Sympathicus, nicht aber in so starkem Maße den die Schlafsteuerung und den Stoffansatz regulierenden Parasympathicus zu blockieren. Die Vielzahl im richtigen Verhältnis angewandter Medikamente ermöglicht so eine Akzentuierung der Blockade innerhalb des VNS.
Bis zur Einführung der Neuroplegica, die nun eine Blockierung aller vegetativen Vorgänge ermöglichen, ist die vegetative Dämpfung mit Analgeticis (Morphin) unter Beigabe der Parasympathicolytica Atropin oder Scopolamin nicht voll befriedigend gewesen, denn die durch starke Analgetica verursachte Atemdepression war eine gefährliche Nebenerscheinung und eine Sympathicolyse war gar nicht möglich. Diese herkömmliche Methode der Prämedikation wurde nun nur noch bei leichteren Eingriffen verwendet.

VERWENDUNG IN DER HUMANMEDIZIN

Im folgenden werden für die pharmakologischen Substanzen die chemischen Bezeichnungen verwendet:

Dominal forte	= Prothipendyl
Taractan	= Chlorprothixen
Jetrium	= Dextromoramidum

PROTHIPENDYL IN DER HUMANMEDIZIN

Nach Einführung der Phenothiazine in die Therapie durch den französischen Chirurgen Laborit und den Anästhesisten Huguenard fanden sie dank ihrer vielseitigen Eigenschaften immer neue Anwendungsgebiete. Allerdings blieben auch Nebenerscheinungen, vornehmlich von psychiatrischer Seite beklagt, in Form toxischer Leberschädigungen (Ikterus), Agranulozytosen (Knochenmarkschädigungen), parkinsonähnlichem Syndrom (zu straffe pharmakologische Zügelung) und hypotone Regulationsstörungen mit Kollapsneigung, nicht verborgen. (zit. nach Neuschaefer-Rube (54), Quandt, v. Horn, Schliep (59).)
Die Suche nach von derartigen Nebenerscheinungen freien neuro- und psychotropen Substanzen lenkte die Aufmerksamkeit auf die von SCHULER und KLEBE (zit. nach Linke (50)) synthetisierten Thiophenylpyridylderivate, von denen v. Schlichtegroll (64) das Prothipendyl an zahlreichen Tierversuchen am vorteilhaftesten fand. Nach der auf dem Züricher Kongreß für Psychiatrie 1957 vereinbarten Nomenklatur von DELAY + DENIKER (zit. nach Hift und Kryspin-Exner) (29) ist Prothipendyl ein Neurolepticum. In diese Gruppe gehören auch die Phenothiazine und das Reserpin, die imstande sind, eine Art stupurösen Schlafzustandes zu erzeugen. Andere Fachrichtungen gebrauchen für diese Stoffgruppe die Bezeichnung Neuroplegica. Die erste Mitteilung über Prothipendyl erfolgte in einem Vortrag im Verein für Psychiatrie und Neurologie in Wien am 21. Jan. 1958 durch Hift und Kryspin-Exner. -
Den Hauptunterschied gegenüber dem bis dahin meistverwendeten Chlorpromazin sehen die Autoren in der geringeren initialhypnotischen Wirkung des

Prothipendyl. Die Wirkungsdauer sei etwas kürzer. Sie betrage etwa 4 Std., mitunter bis zu 8 Std. Der Wirkungseintritt vollziehe sich bei im. Appl. nach 10 bis 15 Min., bei iv. nach 2 - 3 Min., weshalb letztere wegen der viel deutlicher zutagetretenden Nebenerscheinungen (Kreislaufdysregulationen) seltener angewendet werde.

Indikation zur Anwendung des Prothipendyl stellten in der Psychiatrie Psychosen verschiedenster Art dar, wobei vornehmlich die "affektive Sphäre", d.h. die emotionelle und motorische Erregung, weniger die hypochondrische Depression gedämpft werden konnte. Auch hohe Dosen, in Einzelfällen bis zu 2300 mg p.o., erzeugten keine Nebenerscheinungen. (Jessel (38); Quandt, v.Horn, Schliep (59); Barthel und Gerber (3))

In der inneren Medizin wird über die durch Prothipendyl mögliche psychomotorische Ruhigstellung und die vorteilhafte Beeinflussung von Affekt- und Stimmungslabilität, Schlaflosigkeit, vasomotorischer Kopfschmerzen, deliranter Zustände infolge Cerebralsklerose, kolikartiger Beschwerden und Motilitätsstörungen im Magen-Darmbereich, in der Gallenblase und den ableitenden Harnwegen, dekompensierter Myokardiopathien, Hyperthyreosen, des Asthma bronchiale und der spastischen Emphysembronchitis, gegebenenfalls in Verbindung mit Procain, Dolantin oder auch Strophantin berichtet. (Stärk (71), Linke (49), Neuschaefer-Rube (54), Küster (46), Krupp (44), Schütz (69), Schiemann (63)).

In der Chirurgie fand Prothipendyl im Rahmen der Narkosevorbereitung mit anderen Substanzen in angemessenem Verhältnis im "Coctail lytique" zur Potenzierung von Narcoticis Anwendung. 1 - 1 1/2 Std. vor Operationsbeginn (Dosierung je nach individueller Ausgangslage 25 - 100 mg Prothipendyl, 50 - 100 mg Dolantin und 0,3 - 1,0 mg Atropin) appliziert, erzielte man einen somnolenten Zustand mit allgemein guter zeitlicher und örtlicher Orientierung der Patienten, in dem das Reflexgeschehen gedämpft, die normalen Schutz- und Abwehrmechanismen (Husten, Schluck- und Würgreflex) aber gut erhalten waren. Es resultierte eine Verminderung der benötigten Barbituratmenge von 20 - 50 % sowie eine Einsparung von Morphinderivaten, Muskelrelaxantien, Herz- und Kreislaufmitteln und Äther (Ätherverbrauch um 1/3 - 1/2 reduziert) (Börger (7), Hasse (24), Hutschenreuter und Pitzler (34), Nüssgen (55), Storch (73), Volkstädt und Bünte (81), Küttler (47)). - Kurka (45) verwendete in diesem Zusammenhang Prothipendyl und Atropin oder Scopolamin, Hoffmann (31) Prothipendyl und Morphinum hydrochloricum + Atropinum sulfuricum (0,01 : 0,0005) mit gleich gutem Erfolg.

In der Neurochirurgie erwies sich eine derartige lytische Mischung mit Prothipendyl im Hinblick auf die für dieses Fachgebiet besonders beachtenswerten Gegebenheiten als sehr gut brauchbar, weil bei erhaltener Ansprechbarkeit ausreichende Analgesie und Amnesie erzielbar ist. (Storch (73), Scholler (65)).

In der Geburtshilfe berichtet Schuppius (67) über mit dem Tokographen nach Lorand durchgeführten Wehenmessungen nach Prothipendylgaben, die die Möglichkeit einer Regulierung der Wehentätigkeit während der Wirkung des Medikaments zunächst durch Vergrößerung der Wehenpausen und nachfolgende Zunahme der Wehenfrequenz und -intensität erkennen ließen. - Bei der Behandlung von Schwangerschafttoxikosen wirkt sich die beachtliche systolische Blutdrucksenkung günstig aus. Sie bannt die Gefahr des eklamtischen Anfalles. (Schönherr (66), Hasse (24)).

In der Kinderheilkunde fanden Dietel und Dietel (10) gute Beruhigungseffekte. Seitens des Sonderschulwesens soll eine Besserung des Konzentrationsvermögens der Kinder beobachtet worden sein.
Richter und Müller (60) berichten auf Grund kinematographischer und elektrokymographischer Aufzeichnungen bei extrapyramidalen Syndromen (Tremor, Rigor), postencephalitischen Blickkrämpfen und Torticollis spastica über bemerkenswerte Hemmungen dieser Erscheinungen. Choreatische Bewegungsstörungen sollen nach MERTENS und FISCHER (Zit. nach Richter und Müller (60)) nur durch Neuroplegika gedämpft werden können, die in psychiatrischer Dosierung selbst als Nebenerscheinungen extrapyramidale Syndrome erzeugen.

Nebenerscheinungen: Durch Prothipendyl hervorgerufene Leberparenchymschädigungen wurden nach Kontrolle der Serumeiweißlabilitätsproben nicht beobachtet (Jessel (38) (Takata Ara, Mancke-Sommer, Thymoltest), Quandt, v. Horn, Schliep (59), desgleichen keine Blutbildveränderungen und Nierenfunktionsstörungen. Als Kontraindikation wurden akute Barbiturat- und Alkoholvergiftungen angegeben.

ITRIDAL IN DER HUMANMEDIZIN

Auf die Erfahrungssammlung mit der großen Zahl psychotroper Substanzen folgten Versuche, solche Präparate miteinander zu kombinieren, um so zum Teil vorhandene, unerwünschte Effekte der Einzelkomponenten evtl. ausschalten zu

können. "Itridal", das ein derartiges Kombinationspräparat - aus Prothipendyl und Cyclobarbital - darstellt, erwies sich nach vorangegangenen Versuchen mit einer zunächst selbst hergestellten Mischung (Prothipendyl mit Phenobarbital) zur Abstellung auch sehr hochgradiger Erregungszustände als gut brauchbar.. (BIRKE (5), bei Unruhezuständen infolge vor allem psychischen, aber auch physischen Altersabbaus).

LINKE (51) gibt als Indikationen für "Itridal" die Bekämpfung akuter Erregungs- und Verwirrtheitszustände, Beseitigung nachhaltiger Schlafstörungen und die Schlaftherapie an.

CHLORPROTHIXEN IN DER HUMANMEDIZIN

Das wegen seiner vielseitigen Verwendungsmöglichkeiten in der Psychiatrie als "Breitbandneurolepticum" bezeichnete Medikament mit dem starken initialen Dämpfungseffekt ("Basisneurolepticum") findet zur symptomatischen Behandlung von Psychosen Verwendung. (Antidepressive, stimmungshebende Komponente auf depressive Zustandsbilder, motorische Unruhe und Reizbarkeit im Rahmen paranoider und katatoner Schizophrenien, Alkoholpsychosen und Entziehungskuren) (Feer, Fuchs, Strässle (14), Stöwsand (74), Uhde (75), Mentzos (52), Henry (25)).

Auf chirurgischem Sektor berichten GRIMMEISEN (22) und HÜRLIMANN (35) über beachtliche sedierende und narkosepotenzierende Effekte des Medikaments. Präoperativ angewendet wird die Einsparung der Pentothal-Einschlafdosis und der Muskelrelaxantien möglich, postoperativ kann mit Chlorprothixen durch Herstellung eines tiefen Nachschlafes für mehrere Tage fast völlige Schmerzfreiheit erzielt werden. Der Blutdruck blieb in allen Fällen unbeeinflußt.

Nebenerscheinungen: werden als gering bezeichnet. Mitunter beobachtete orthostatische Hypotensionen während der Injektionstherapie führten selten zum Kollaps (Hoffet und Cornu (30), Feer, Fuchs, Strässle (14), nach Arnold und Gross 3 % (23)).

Als Kontraindikationen werden von den Herstellern akute Intoxikationen durch Alkohol, Sedativa, Hypnotica und Narkotica angegeben. Die Anfallsbereitschaft bei Epileptikern soll durch Chlorprothixen erhöht werden.

DEXTROMORAMID IN DER HUMANMEDIZIN

Die Indikationen erstrecken sich auf Schmerzzustände verschiedenster Art. (Karzinom, Angina pectoris, Gallen- und Harnleitersteinkoliken, Commotio cerebri etc.) Hervorgehoben wird die starke initialanalgetische Wirkung, wobei das Sensorium stets unbeeinflußt bleibt (Fehlen des euphorisierenden Effekts), weshalb die Substanz zur präoperativen Anwendung in der allgemeinen Chirurgie für nicht geeignet angesehen wird. (Dobroschke (11)) In der Neurochirurgie hingegen ist Dextromoramid als stark wirksames Analgeticum ohne Bewußtseinsausschaltung vor dem Eingriff zur Tilgung sonst unstillbarer Schmerzen brauchbar. DAVID und DELIGNE (8) fanden wie Dobroschke (11) nach einer Prämedikation durch Pethidin, Promethazin und Atropin eine durch Dextromoramid (1 - 2 mg i. v.) bedingte Einsparung von Barbituraten bis zu 50 %. Bei der postoperativen Anwendung warnen die genannten Verfasser vor einer Dextromoramidapplikation innerhalb der ersten 24 Std. nach der Operation wegen der etwa 72 Std. anhaltenden atemdepressiven Wirkung der Barbiturate.

DRASCHKE und BOSCH (13) verwendeten Dextromoramid in einer Anfangsdosis von 20 mg im. zur "massiven Schmerzdurchbrechung" bei Geburten. Zur Verhinderung der naheliegenden Atemdepression des Neugeborenen empfiehlt Peeters (zit. nach Draschke (13)) wie Dobroschke (11) und David und Deligne (8) für außergeburtshilfliche Fälle Nalorphin. Diese Substanz wirkt durch Verdrängung des morphinartigen Analgeticums Dextromoramid von den Rezeptoren des Atemzentrums. (Pellmont und Besendorf (56), Foldes und Machaj (17)).

DEN OTTER und VAN KEMPEN berichten über gute postoperative Erfahrungen. DYRBERG und ANDERSEN heben die schnell einsetzende, stark analgetische Wirkung bei geringerer Toxizität gegenüber Morphin im Blindversuch hervor. FRIES und SOUPAULT, CAROLI, RENON, SCHOPS halten orale und im. Applikation für gleichwertig. (zit. nach Finke (15)) BOUDIN und BARBIZET glauben im Verlaufe der Dextromoramid-Anwendung in der Neurologie bei der Behandlung gefäßbedingter Thalamussyndrome in 5 Fällen den evtl. Angriffspunkt der Substanz an den Umschaltstellen der Schmerzbahnen am Nucleus posteoinferior thalami gefunden zu haben, denn unter dem Dextromoramid-Einfluß wurde eine sonst in dem betreffenden Areal bestehende Hyperalgesie behoben, so daß gleiche Empfindungen wie auf der gesunden Körperhälfte vorhanden waren.

Die Erzeugung von Sucht wurde von den genannten Autoren noch nicht bestätigt. Euphorie, Rauschzustände oder Gewöhnung waren nicht zu beobachten. Dobroschke sah in der von FRASERS und ISBELLS angegebenen Möglichkeit, Morphinabstinenzerscheinungen durch Dextromoramidgaben zu unterdrücken, Grund zur Vorsicht. - Neueren Angaben nach (VIDIC 1961 (79)) sind bei mißbräuchlicher Anwendung auch Fälle von Sucht bekannt geworden (Berichte von H.J. Bochnik 9 Fälle, H.L. Bischof 6, A. Voelkel und A. Boroffka 7 Fälle), worauf Identifizierungsnachweismethoden in Harn und Körpergeweben ausgearbeitet wurden (Vidic (79)).

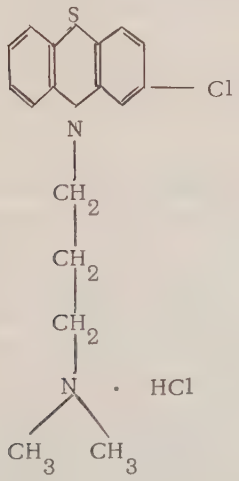
CHEMIE UND PHARMAKOLOGIE

CHEMIE UND PHARMAKOLOGIE DES PROTHIPENDYL

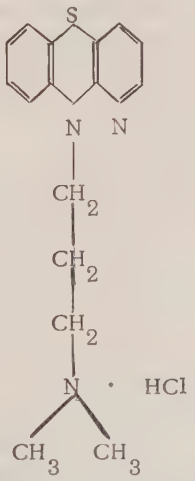
Im folgenden werden die von den Herstellern und die durch V. SCHLICHTE-GROLL (64) auf Grund seiner pharmakologischen Untersuchungen ermittelten Werte angegeben.

Das unter dem von den Firmen Chemiewerk Homburg A.G. und Degussa, Frankfurt/M. registrierten Warenzeichen "Dominal forte" bekanntgewordene Neuro- und Psycholepticum (Versuchspräparat Homburg D 206) stellt chemisch das Hydrat des N-(3-Dimethyl-amino-propyl)-thiophenylpyridylaminhydrochlorid dar. (Internationales Freizeichen Prothipendyl). Strukturell unterscheidet sich das Prothipendyl von dem Phenothiazinabkömmling Chlorpromazin lediglich durch den Austausch des chlorierten Benzolringes durch einen Pyridinkern. Allein diese geringe Veränderung der chemischen Struktur erzeugt eine signifikante Änderung bezüglich Toxizität und sedativer Wirkung.

Chlorpromazin



Prothipendyl



Nach den Angaben der Herstellerfirma ist die Substanz ein in Wasser und Methanol leicht lösliches, in Pretoläther und Äther schwer lösliches, kristallines Pulver mit dem Molekulargewicht von 339,88. Der Schmelzpunkt des Hydrates liegt bei 108 - 112°C, das Extinktionsmaximum in methylalkoholischer Lösung bei 2500 Ä.

Pharmakologie

I. Toxizität:

1. Akute: (LD 50=Dosis letalis 50 %) beträgt bei der Maus, gemessen nach Müller und Tainter an einem inhomogenen Mäusematerial mit 60 - 80 Tieren, oral 415 ± 31 mg/kg, i.p. 155 ± 4 mg/kg. Bei der Ratte beträgt LD50/48 Std. in mg: oral 820 ± 233; sc. 1323 ± 168; ip. (LD50/24h) 155±11.

2. Chronische: 6 Mon. lang andauernde, tägliche Fütterung von 10 - 50 mg/kg erzeugten an 140 Ratten keine erkennbaren krankhaften Erscheinungen. Diese Wirkstoffmengen machen ein Vielfaches der für die Therapie empfohlenen Dosen aus. Gemessen an den Kontrolltieren zeigten die Versuchstiere keine bezeichnenden Unterschiede in Bezug auf Blutbild, Organgewichte, Futteraufnahme, Wachstumsrate, Mortalität und pathologische und histologische Organuntersuchungen.

II. Zentrale Wirkungen:

1. Sedative Wirkung: Prothipendyl ist stärker sedativ wirksam, zugleich aber auch weniger toxisch als das entsprechende Phenothiazinderivat, woraus ein deutlicher Zuwachs an Wirkungsbreite resultiert. (LD 50/ED 50). ED 50 beträgt oral 17,3 ± 4 mg/kg, i.p. 9,1 ± 8 mg/kg. Bei oralen Dosen von 2 mg/kg und sc. Dosen von 3 mg/kg trat bei Ratten eine Motilitätshemmung um 50 % ein. - (Selenzellapparat) Die Hemmung der mit starken zentralen Stimulans (Meier, Gross, Tripod, zit. nach v. Schlichtegroll (64)) Ritalin (α - Phenyl - (α - piperidyl)-essigsäuremethylester) hervorgerufenen Erregung (Angriffspunkt nach TERZIAN und RUBERTI, zit. nach v. Schlichtegroll, an der Formatio reticulares vermutet) durch Prothipendyl ist bemerkenswert: 7,5 mg/kg Ritalin 30 Min. vor Versuchsbeginn i.p., er-

höhen die Motilität gegenüber den mit 100 % angesetzten Kontrollgruppen auf 227 %. Die Testsubstanz Prothipendyl verringert diesen Wert auf 91 %. - Ohne Vorgabe des Stimulans kann die Motilität auf 89 % gesenkt werden. Desgleichen soll die durch Morphin hervorgerufene Erregung bei Katzen durch 10 mg/kg Prothipendyl zu unterdrücken sein.

2. Die Halte- und Stellreflexe werden bei der Maus durch 16 mg/kg Prothipendyl i.p. sicher gehemmt (rotierender Stab), während der Katalepsieeffekt (Methode von Kouzmanoff und Tislow) sehr gering ist.

3. Die potenzierende Wirkung des Prothipendyl auf Analgetica (Phenacetin) sowie auf Narkotica und Barbiturate (Hexobarbital-Na) ist erheblich.

Die starke antiemetische Wirkung des Prothipendyl zeigte sich im Versuch an Hunden, in denen durch 10 mg/kg sc 12 von 16 Hunden vor dem Apomorphinerbrechen geschützt werden konnten.

III. Wirkungen auf das vegetative Nervensystem:

Die Dämpfungswirkung auf das VNS und dessen Überträgerstoffe wurde aus Ergebnissen an der Ratte (Prothipendyl iv.) ermittelt. Die steigenden Dosen von 0,125 - 1,0 mg/kg Prothipendyl ergaben folgend aufgeführte Dämpfungseffekte in % auf die durch 4 γ /kg Adrenalin, 2 γ /kg Noradrenalin und durch Carotissinusentlastung bewirkte Blutdrucksteigerung sowie die durch 2 γ /kg Acetylcholin und elektrische Stimulierung bewirkte Blutdrucksenkung.

Dosis Pr. mg/kg	Adrenalin %	Noradren. %	Carotissin. %	Acetylchol. %	Vagus %
0,125	41	8	7	42	-
0,25	70	48	20	45	32
0,5	67	33	-	77	-
1,0	85	84	-	-	-

Herz- und Kreislaufwirkungen

Prothipendyl bewirkt eine sehr starke Dämpfung des "Entzügelungshochdrucks durch Carotissinusentlastung". In Bezug auf die Blutdrucksteigerung durch Ca-

rotissinusentlastung soll ein "komplexes Reflexgeschehen unter Einbeziehung des sympathischen N.S. und Ausschüttung seiner Überträgerstoffe" vorliegen. An einer nicht bestimmten Stelle dieses Reflexes sollen die Thypendylderivate eingreifen, wobei wohl der adrenolytische und nor-adrenolytische, vielleicht auch der ganglien- oder synapsenblockierende Effekt eine Rolle spielen (v. Schlichtegroll (64)).

IV. Spasmolyse:

Die muskulotrop-spasmolytische Wirkung von Prothipendyl - geprüft am isolierten Meerschweinchendarm - ist der des Papaverin etwa gleich. Bedeutend schwächer ist die neurotrop-spasmolytische Wirkung, die etwa 1/100 der Atropin-Wirkung ausmacht.

V. Der Antihistamineffekt kommt dem starker Antihistaminica gleich, die antiallergische Wirkung wird als gut bezeichnet, desgleichen die lokale Verträglichkeit und die Antiserotoninwirkung (Meerschweinchen).

CHEMIE UND PHARMAKOLOGIE DES ITRIDAL

Das "Itridal" (registriertes Warenzeichen der Fa. Homburg, Frankfurt/M.) stellt eine Kombination von Prothipendyl mit der Cyclohexenylaethylbarbitursäure dar. Die in den Versuchen verwendeten Ampullen zu 2 ml enthalten die Wirkstoffe in einem Verhältnis von 1:3,75, 40 mg Prothipendyl und 150 mg Cyclobarbital.

In den von den Herstellern gemachten pharmakologischen Angaben wird das günstige Wirkungsspektrum dieses "psychosedierenden Schlafmittels" durch die verbesserte Verträglichkeit der Kombination hervorgehoben.

Intravenös (1 bzw. 4 mg/kg Prothipendyl + 3,75 bzw. 15 mg/kg Cyclobarbital) der Katze verabreicht, ist im Gegensatz zu alleiniger Gabe von Cyclobarbital eine starke, über mehrere Stunden anhaltende, vegetative Dämpfung zu verzeichnen ohne noradrenolytischen Effekt. (Zentral und peripher vagolytisch, acetylcholinolytisch, adrenolytisch, sympathicolytisch, histaminolytisch,

Hemmung des Carotissinusentlastungsreflexes) Tachycardien wurden nicht beobachtet, häufiger Verminderung der Herzfrequenz.

Die im Selenzellapparat gemessene, motilitätshemmende (sedativ-hypnotische) Wirkung der Kombination ist wie der am rotierenden Stab gemessene sedierende Effekt an der Maus (Prothipendyl : Cyclobarbital = 1 : 5) etwa doppelt so groß wie die Wirkung der Einzelkomponenten. - Die hypnotische Wirkung des Itridal hält 3 - 4 Std. an (größenordnungsmäßig Hypnoticis mittlerer Wirkungsdauer entsprechend).

Die akute Toxizität (DL 50/ 24 h) beträgt an der Maus

oral 66 mg/kg Prothipendyl + 330 mg/kg Cyclobarbital,
ip. 29 mg/kg " 112 mg/kg "

an der Katze iv. 19 mg/kg Prothipendyl + 73 mg/kg Cyclobarb.

Die orale Toxizität des Cyclobarbitals 460 mg/kg ± 38) wird im Kombinationspräparat trotz der erheblichen Wirkungssteigerung kaum erhöht.

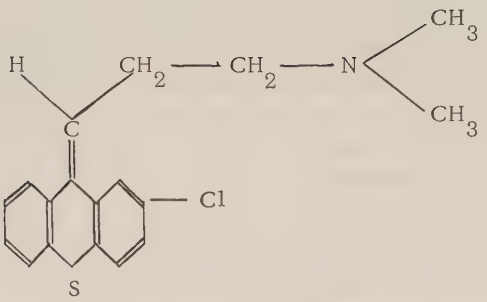
Hunde vertragen bis zu 4 mg/kg Prothipendyl + 15 mg/ kg Cyclobarbital ohne störende Nebenwirkungen.

CHEMIE UND PHARMAKOLOGIE DES CHLORPROTHIXEN

Die Angaben über die Chemie und Pharmakologie des Chlorpr. (Versuchspräparat Ro 4-0403; Markenname "Taractan" (Roche) entstammen den Veröffentlichungen von PETERSEN, LASSEN, KOPF, MOLLER-NIELSEN (58) sowie PELLMONT, STEINER, BESENDORF, BÄCHTOLD, LÄUPPI (57).

Chlorprothixen hat im Vergleich zu den vorher bekanntgewordenen Psychopharmaka durch seine Änderung im Thioxanthenringsystem - das N - ist durch ein C - Atom ersetzt, woran die basische Seitenkette durch Doppelbindung anschließt - bedeutende Unterschiede im Wirkungsspektrum erlangt (pharmakologisch und klinisch). Es ist von den Thioxanthenderivaten die wirksamste Substanz und stellt chemisch das α-Isomere des 2-Chlor-9-(3-dimethyl-amino-propyliden)-thioxanthen dar.

Strukturformel:



Die Base der Transform hat einen Schmelzpunkt von 97-98 °C. Die Hydrochloride und Oxalate sind weiße, kristalline Stoffe, die bei einem pH von 6,0 - 6,5 leicht wasserlöslich sind. Die Lösungen sind, gegensätzlich zu denen der Phenothiazine, stabil und nicht lichtempfindlich.

I. Toxizität:

1. Akute: LD 50 (Dosis letalis 50 %) beträgt bei der Maus p.o. 140 mg/kg; sc. 100 mg/kg; iv. 28 mg/kg; bei der Ratte p.o. 200 mg/kg; iv. 25 mg/kg.

Bei subletalen und letalen Dosen kam es zu Ataxie und Krämpfen.

2. Chronische: Die chronische Toxizität wurde durch i.p. Injektion von 5 bzw. 10 mg/kg Chl. über 5 Wochen und 10 bzw. 20 mg/kg über 40 Wochen an der Ratte geprüft, ohne organschädigende Effekte oder ein anormales Differentialblutbild zu ergeben.

II. Zentrale Wirkungen

1. Sedative Wirkung: 2 mg/kg bei Mäusen und 5 mg/kg bei Ratten (ip.) bringen die Tiere für mehrere Stunden in schlaffe Bauchlage, während Kaninchen nach 5 mg/kg iv. mehrere Stunden in passiver Seitenlage verharren.

Motilitätshemmung: Nach Petersen et al. beträgt die DR 50 (Dosis, die die Spontanmotilität der Versuchsmäuse, verglichen mit den Kontrolltieren, um 50 % herabsetzt) 0,4 mg/kg ip. Die antikonvulsive Wirkung des Präparates gegen den Cardiazol-(Maus) und Elektroschock (Katze) ist gering. - Auf die erregende Wirkung von Metamphetamin und Coffein (40 Min. nach Chlorprothixen ip. injiziert) wirkt Chlorprothixen hemmend.

2. Stell- und Haltereflexe und Katalepsieeffekt: Die"Verkürzung der Haltezeit von Inzuchtmäusen auf einem rotierenden Stab" machte 0,2 mg/kg Chlorprothixen notwendig (sc.) (= ED 50 = 50 %ige Verkürzung der Haltezeit nach 30 Min.) (Chlorpromazin = 0,8 mg/kg sc.) Es ergibt sich daraus der günstige Wirkungsindex von DL 50/ED 50 = 500. Unter Berücksichtigung der doppelt so starken Sedierungseffekte dem Chlorpromazin gegenüber wirkt Chlorprothixen in den niedrigeren Dosierungen schwächer kataleptisch als dieses.

3. Beeinflussung der Körpertemperatur: Am Kaninchen wird die Körpertemperatur durch sc. Injektion des Medikamentes gesenkt, und zwar durch 2,5 mg/kg um 0,88 C
" 5 " " 1,40 C
" 10 " " 1,92 C
ebenfalls bei Ratten durch Hefesuspension erzeugtes Fieber.

4. Zur Ermittlung des narkosepotenzierenden Effektes wurde 16 - 20 g schweren Mäusen vor einer aus 4 g/kg ip. verabfolgten Äthanolgabe (in verschiedenen Zeitintervallen) Chlorprothixen sc. oder oral appliziert. Schon 0,25 mg/kg Chlorprothixen verstärkten die Äthanolwirkung so, daß eine stärkere Wirksamkeit als die durch Chlorpromazin erzeugte resultierte. 2,5 mg/kg bzw. 25 mg/kg Chlorprothixen ip. 30 Min, vor einer Barbituratstandarddosis (Evipan) von 50 mg/kg (iv. Inj.-geschwindigkeit 30 sec.) gegeben, potenzierten diese derart, daß eine Schlafzeit von 105 bzw. 345 Min. registriert werden konnte.

5. Analgeticapotenzierender Effekt: Die analgetische, nach einer Methode von RUCKSTUHL durch Faradische Reizung der Zahnpulpa untersuchte Wirkung des Chlorprothixen am Kaninchen ergab bis zu einer Dosis von 1 mg/kg iv. keine eindeutige Erhöhung der Schmerzreizschwelle. Durch gleichzeitige Injektion von Morphin und Chlorprothixen war eine Verstärkung und Verlängerung der analgetischen Wirkung des Morphin zu erreichen.

III. Wirkungen auf das vegetative Nervensystem:

1. Acetylcholinantagonismus: Die Blutdruckwirkung von Acetylcholin (0, 01 γ/kg) wird durch 0, 25 mg/kg Chlorprothixen (iv.) deutlich, durch 0, 5 mg/kg um 50 % abgeschwächt. 2 mg/kg Chlorprothixen (iv.) bewirken Aufhebung für 8 Min., und noch nachfolgende Abschwächung für längere Zeit. Im Vergleich zu Atropin beträgt die Wirkung 1/200-1/300, zu Chlorpromazin das 4fache.

2. Adrenalinantogonismus: 0, 005 mg/kg Chlorprothixen schwächen am atropinisierten Tier die adrenalinbedingte Blutdrucksteigerung stark ab. - 0, 01 mg/kg iv. erzeugen eine 10-20 Min. lange Abschwächung und 0, 05 mg/kg iv. eine Adrenalinumkehr für 10-15 Min. und folgender 30 Min. andauernder Abschächung. - PETERSEN (58) gibt einen mit 0, 5 mg Chlorprothixen/Ratte erlangten 85 %igen Antiadrenalineffekt an, der gemessen wurde an der Reduktion eines mit Hilfe einer Adrenalinstandarddosis von 0, 5 γ erzeugten Blutdruckanstieges.

IV. Herz- und Kreislaufwirkungen:

1. Blutdruck: Die Blutdrucksenkung an narkotisierten Tieren ist - durch die narkosepotenzierenden Eigenschaften des Chlorprothixen - stärker als an nichtnarkotisierten.

2. Die durch Chlorprothixen bedingte Erhöhung der Herzschlagfrequenz an der narkotisierten Katze ist stark, aber protrahiert, was im Gegensatz zu Ergebnissen mit Chlorpromazin stent, wo die Frequenz mit steigender Dosis abnimmt.

V. Wirkung auf die Atmung:

Die atemstimulierenden Eigenschaften von Chlorprothixen zeigen sich durch die Zunahme des Atemminutenvolumens an der narkotisierten Katze um 15 - 25 % für 2 und mehr als 10 Min. durch 0, 025 - 2, 5 mg/kg iv.

VI. Spasmolyse:

Durch Histamin- bzw. Serotonin-Spray am Meerschweinchen hervorgerufener Bronchospasmus erfährt durch Chlorprothixen deutliche Hemmung.

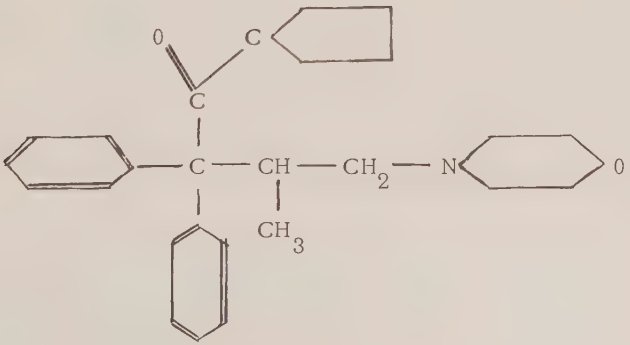
VII. Antiserotoninwirkung:

Mit einer iv. Injektion von 0,01 mg/kg Serotonin läßt sich ein kurzdauernder Bronchospasmus in der in Numalnarkose befindlichen Katze hervorrufen (Methode nach Konzett und Rössler), der sich durch 0,01 mg/kg Chlorprothixen iv. in gleichem Grade wie durch 0,1 mg/kg Chlorpromazin abschwächen läßt. - 0,02 mg/kg Chlorprothixen iv. heben die Serotoninwirkung für länger als 20 Min. auf.

CHEMIE UND PHARMAKOLOGIE DES DEXTROMORAMID

Das in Deutschland von der HEK-Pharmazeutik G.m.b.H. Lübeck unter dem Namen "Jetrium" hergestellte rechtsdrehende Isomer des 2,2-diphenyl-3-methyl-4-morpholino-butyryl-pyrrolidids wurde in den Jahren 1954-56 von Janssen, die Jongh und Mitarbeitern neben einer weiteren großen Zahl von analgetisch, parasympathicolytisch, lokalanästhetisch und antihistaminisch wirkenden Substanzen aus der Gruppe der Diphenyl-propylamine synthetisiert. Der internationale Freiname lautet Dextromoramidum, die Seriennummer R 875.

Strukturformel:



Die vorwiegend in den Laboratorien von Dr. C. Janssen in Turnhout (Belgien) und in der Amsterdamschen Chininfabrik durchgeführten Untersuchungen innerhalb der Diphenylpropylamin-Stoffgruppe lassen erkennen, daß die

größte analgetische Wirkung unter den N-Pyrrolidinen und N-substituierten Morpholinen vorhanden ist und, wenn die Methylgruppe in α-Stellung hinzugefügt wird.
Unter diesen Voraussetzungen ist das rechtsdrehende Isomer doppelt so wirksam wie das Racemat. Das linksdrehende Isomer ist inaktiv. Der Verlust beider Phenylgruppen bringt erhebliche Wirkungsverminderung mit sich.

Untersuchungen von SOUPAULT, CAROLI, RENON, SCHOPS und CHARBONNIER (zit. nach Krüger und Orth (43)) auf die analgetische Wirksamkeit der Substanz nach verschiedenen Methoden (heiße Platte nach Eddy an Mäusen und Ratten, standardisierte Quetschung der Wurzel des Mäuseschwanzes nach Haffner, Applikation von Strahlenwärme auf den Rattenschwanz nach d'Amour und Smith, Strahlenwärme auf die Kaninchenhaut nach Winder) ließen Dextromoramid als "das stärkste bisher bekannte Analgeticum" erscheinen.

Morphingewöhnte Ratten zeigen bei der Dextromoramid-Behandlung den gleichen analgetischen Effekt wie unvorbehandelte. DELIGNE und GILLES (zit. nach Krüger und Orth (43)) geben auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen eine 8 - 35 x stärkere relative Wirksamkeit gegenüber Morphin an. Verglichen mit dem therapeutischen Index von Morphin (10 - 95), Pethidin (2 - 12) und Methadon (4 - 10) beträgt der des Dextromoramid 15 - 225. Die Dosis letalis (DL50) wird von KRÜGER und ORTH (37), gemessen an weißen Albinoratten, mit 65 - 70 mg/kg angegeben. Todesursache ist dabei die zentrale Atemlähmung, die mit Cyanose, Exophthalmus und Streckkrämpfen einhergeht. Im Wirkungsvergleich zwischen Morphin und Dextromoramid fanden diese Autoren, daß die Erzielung der Analgesiestufe III durch 1 mg/kg Dextromoramid nach 15 Min. für eine Dauer von 20 Min. bzw. durch 32 mg/kg Morphinum hydrochloricum nach 30 Min. für die Dauer von 70 Min. möglich ist, wobei sich die Angabe über Morphin nicht auf die viel langsamer abflutende, zentraldämpfende Wirkung bezieht.

Die von MURPHY, GRIFFITH, CARTER und DAVID (53) mit der Methode nach d'Amour und Smith durch Strahlenwärme auf den Rattenschwanz geprüfte Verlängerung der Reaktionszeit auf Schmerzreize betrug durch 0,2 mg/kg des Analgeticums 57 % nach 15 Min. Chlorpromazin konnte diesen Effekt auf 117 % potenzieren. 0,5 mg/kg Dextromoramid bedingten eine Verlängerung um 110 % und übertrafen damit die Wirkung von 4 mg/kg Morphin (73%).

Hinsichtlich der antagonistischen Wirkung des N-allylnormophins (Nalorphins) fanden KRÜGER und ORTH (43) ein optimales Verhältnis von Dextromoramid: Nalorphin = 4 : 3, womit eine schnelle Aufhebung der Atemdepression bei simultaner Verabreichung am Tier möglich war. Später durchgeführte Injektionen von Nalorphin wirkte nach 10 - 15 Min. bei Beachtung des Dosierungsverhältnisses auch erfolgreich.

ANWENDUNG DER PRÄPARATE IN DER TIERMEDIZIN

Die klinische Anwendung von Prothipendyl ist bisher noch nicht bekannt geworden.

VOLKSTÄDT und BÜNTE (81) berichten über eine versuchsweise Anwendung von 5 - 10 mg/kg an außergewöhnlich bissigen Hunden, die unter der Wirkung des Medikaments sehr zutraulich wurden, zum Spielen neigten und sich im Vergleich zu den Nachbartieren viel ruhiger verhielten. Die Abwehrreaktionen bei kleinen Eingriffen, wie intraperitonealen und intravenösen Injektionen, waren gering. Nachtragendes Verhalten nach derartigen "unvermeidlichen Belästigungen" soll nicht wie sonst so oft zu beobachten gewesen sein.

Von der CELA Vet.Med. Forschung wurden uns freundlicherweise einige noch nicht veröffentlichte Angaben über die Dosierung (i.m.) von Prothipendyl bei Großtieren gemacht. Die Werte weichen noch stark voneinander ab. Die Versuche sind noch nicht abgeschlossen. Die Dosierungsangaben für Hunde und Katzen stimmen in etwa mit unseren eigenen Erfahrungen überein. (5 - 12 mg/kg).

Im Zusammenhang mit "Untersuchungen über einen Antagonisten morphinähnlich wirkender Verbindungen beim Hund", in denen der "Einfluß des Morphinantagonisten auf die Opiatwirkung sowie das Ausbleiben eines Antidoteffektes gegenüber dem neuroleptisch wirksamen Thioxanthenderivat "Taractan" " (Chlorprothixen) dargestellt wird, geben STENGEL und LEUTNER (72) als Folge der Chlorprothixen-Wirkung "Prolaps des dritten Augenlides, Störung der Koordination" und das Auftreten erhöhter Freßlust nach 12 - 24 Std. an. Wie angegeben wird, war es in der Dosierung von 200 mg bei einer Schäferhündin (Pyometraoperation) möglich, den Hautschnitt durchzuführen, wobei das Tier nur noch etwas Unruhe zeigte, so daß nur 1 ml Methadon iv. nachgegeben zu werden brauchte, um die operationsfähige Toleranz herzustellen.

Über die Chlorprothixenanwendung bei Schweinen berichtet BOLLWAHN (6): Die i.m.-Injektion von 3 mg/kg in der unteren und mittleren Gewichtsklas-

se, die Einheitsdosis von 300 mg bei schweren Tieren bedingt starke Einschränkung der spontanen und reaktiven Aktivität für mindestens 3, Ø 7, höchstens 24 Std. Der starke initiale Dämpfungseffekt erübrigt die i.v.-Injektion, die auch die Gefahr der Hypotension in sich birgt. - 0,5 mg/kg Chlorprothixen 2 - 10 Min. vor der Thiogenal-Injektion verabfolgt, haben narkoseverstärkende Wirkung. Kontraindiziert sei diese Kombination, wenn im Verlauf von Geburten noch lebende Früchte zu erwarten sind. (Ursache von Lebensschwäche der Neugeborenen, Teuscher 1961, zit. nach Bollwahn (6)).

Über seine klinischen Erfahrungen mit Dextromoramid in der Tiermedizin berichtete BARTELS (4). Durch 2 mg/kg im. erzielte er bei Hunden nach 2 - 3 Min. eine "tiefe Analgesie" für die Dauer von ca. 1 Std., während der mit einer Hilfsperson, die das Tier hielt, die Operation von Mammatumoren, Zysten, Harnröhrensteinen, das Kupieren von Ohren und Schienen von Knochenbrüchen möglich war. Versagen der Atmung und Exzitationen beim Erwachen wurden nicht beobachtet. Beruhigungsmittel fanden dabei keine Anwendung. - WESTHUES und FRITSCH (84) halten die Muskelentspannung der während des Dämmerschlafes in Seitenlage befindlichen Tiere (Hals und Extremitäten steif gestreckt) für ungenügend. Die Atemdepression sei deutlich. Eine Unterdrückung der Kreislaufdepression sei nur teilweise am Anfang der Wirkung durch Atropin möglich. - Katzen reagierten nach Bartels auf Dextromoramid erwartungsgemäß mit Erregungserscheinungen.

EIGENE VERSUCHE

PROTHIPENDYL BEIM HUND

(Dominal forte)

Nach den Erfahrungen in der Humanmedizin ist Prothipendyl eine psychotrope Substanz neuartigen Typs, bei der die sedierende Wirkung ("Psychosedativum") gegenüber der somnolenzerzeugenden bedeutend im Vordergrund steht. Dadurch findet in erster Linie die "innere Beruhigung", weniger die äußerlich imponierende "Ruhigstellung" Berücksichtigung, was sich auf humanmedizinischem Sektor vor allem in der Psychiatrie als vorteilhaft erwiesen hat. Im Hinblick auf die Möglichkeit der Kombinierung solcher Substanzen mit Analgeticis zur Anwendung bei klinischen Untersuchungen schien es geraten, ihre Wirkungsweise zunächst bei Hunden allein zu prüfen.

Zu den Versuchen wurde die Injektionsflüssigkeit in den Ampullen à 2 ml (= 100 mg Wirkstoff) verwendet.

Die intramuskuläre Injektion erfolgte in den M. quadriceps. - Die Temperatursenkung ist für die einzelnen Versuchsreihen jeweils aus den Tabellen zu ersehen.

Intramuskuläre Injektion

a) 2,5 mg/kg

Versuch I: Schnauzerbastard, männlich, ca. 3/4 J., 14 kg (verängstigt, gespannt. Verh.)

In den ersten 5 Min. sind keine Anzeichen einer Beeinflussung durch das Medikament zu bemerken. Nach 5 - 10 Min. tritt eine gewisse Erregung

auf. Das Tier läuft unruhig hin und her, legt sich nieder, erhebt sich aber sofort wieder und versucht spielerisch Gegenstände anzuknabbern. 10 - 15 Min. nach der Appl. werden sehr geringgradige Sedierungserscheinungen bemerkbar (Blinzeln, Nickhautvorfall über knapp 1/4 des Bulbus). Nach Einnahme der Bauchlage für nur wenige Minuten erhebt sich der Hund bald wieder, sitzt dann mit krummem Rücken da oder steht ruhig auf einem Fleck. Die relativ geringfügigen Sedierungseffekte und die fast völlig in den Hintergrund tretenden Somnolenzerscheinungen, verbunden mit einer deutlich wahrnehmbaren, anscheinend innere Unruhe und Mißempfindung auslösenden Kreislaufbelastung lassen den Gesamtzustand nicht als angenehme Neuroplegie erscheinen. - Nach etwa 60 Min. beginnen die Sedierungserscheinungen abzuklingen. Nickhautvorfall ist fast gar nicht mehr zu bemerken. Eine Dämpfung des Tieres, im ruhigeren Temperament erkennbar, bleibt ungefähr noch für weitere 3 Std. zurück. - Die Pulsfrequenz stieg von 120 bei der Voruntersuchung auf 140 nach der Appl. an. Dies stimmt zeitlich überein mit den etwa bis 30 Min. nach der Appl. sichtbaren, in starkem "Herzklopfen" und Unruheerscheinungen bestehenden Mißempfindungen des Tieres. Nach 60 Min. normalisierte sich der Puls auf 96-100/Min. Die Atemfrequenz lag immer zwischen 16-20. - Die Temperatur sank von 39,1 auf 38,0 in 2 Std., 15 Min.

b) 4 mg/kg

Versuch II : Schäferhund, männl., 1 1/4 J., 30 kg, (zutraulich, verspielt)

Versuch III : Schäferhund, weibl., 4 1/2 J., 32 kg, (ruhig, gutmütig)

Versuch IV : Boxer, weiblich, ca. 5 J., 23 kg, (sehr temperamentvoll)

Die ersten Sedierungs- und auch Somnolenzerscheinungen sind im Versuch II nach 5 - 10 Min. in Form leichten Nickhautvorfalls, geringer Unsicherheit beim Laufen und Schwanken in der Hinterhand, baldiger Einnahme der Bauchlage, gleichgültig blinzelndem Blick und Sinkenlassen des Kopfes zu bemerken, die nach 15 - 20 Min. ihren Höhepunkt erreicht haben. Die allgemeine Apathie, die gegenüber dem Normalzustand einen viel leichteren Umgang mit dem Tier gestattet, (beispielsweise bei der Blutdruckmessung) erfährt nach etwa 35 - 40 Min., eine bemerkenswerte, weitere Vertiefung, wie das auch in anderen Versuchen festgestellt werden konnte. Dabei wird

der Nickhautvorfall deutlicher, die Lidspalten sind fast ganz geschlossen, das Reaktionsvermögen - geprüft durch Beklopfen des Körpers, was mit großer Gleichgültigkeit hingenommen wird - erscheint erheblich herabgesetzt. Die Aufmerksamkeit gegenüber der Umwelt bleibt aber trotzdem immer noch bestehen. Ein regelrechtes Einschlafen wird nie registriert. Nach ungefähr 70 Min. beginnt die Wirkung schon wieder abzuklingen. 1 - 1 1/2 Std. nach der Injektion befindet sich das Tier in Bauchlage, wenn es nicht gestört wird. Weitere äußere Anzeichen medikamentöser Beeinflussung sind aber nicht bemerkbar. Nach 2 1/2 - 3 Std. ist auch die Dämpfung des Temperaments vorüber.

Bei der Hündin im Vers. III liegen grundsätzlich die gleichen Erscheinungen vor, vor allem auch die nach ca. 40 Min. imponierende weitere Wirkungsvertiefung (auch bei dem Boxer). Mitunter treten die Anzeichen der Somnolenz hier etwas stärker hervor (manchmal sogar Seitenlage), jederzeitige Bereitschaft zur Aktivität bei Ansprechen ist auch hier stets gewährleistet.

Der Boxer zeigte im Vergleich zu den anderen beiden Hunden eine viel stärkere, wohl rassebedingte Somnolenz mit fast den ganzen Bulbus bedeckender Nickhaut und stark ataktischem Gang. Er befand sich während der Hauptwirkungszeit von etwa 15 - 90 Min. nach der Injektion häufig schlafend in Seitenlage. Deutliche Somnolenz war bis ca. 2 1/2 Std. post injektionem zu verzeichnen. Nach 4 Std. war das Tier noch gedämpft, erst nach 6 Std. schien es nicht mehr beeinflußt zu sein. Nach 80 Min. setzte hier kleinschlägiger Muskeltremor ein. Kreislaufbelastungen in Form erhöhter Pulsfrequenz bei sehr verstärktem Herzschlag mit äußerlich erkennbarem Mißempfinden der Tiere fielen bemerkenswerterweise hier nicht auf.

Im Versuch II lag die Pulsfrequenz durchwegs bei 96, die Atemfrequenz 12 bis 16, die Blutdruckwerte fielen während des Versuches von 160/130 auf 135/110. - Die Pulsfrequenz im Versuch III lag zwischen 96 u. 112, die Atemfrequenz im Versuch III lag zwischen 16 u. 20, der Blutdruck sank von 150/90 auf 110/40 (gemessen nach Riva Rocci). Bei dem Boxer betrug die Pulsfrequenz 120 - 140, während eine Bradypnoe (8-12/Min.) bemerkenswert war.

c) 6 mg/kg

Versuch V: Wolfsspitz, männlich, 1 1/2 J., 18 kg
Versuch VI: Wolfsspitz, weiblich, 1 J., 17 kg

In den ersten 5 Min. nach der Appl. zeigen beide Tiere hechelnde Atmung, die sich nach 10 - 15 Min. auf 16 Atemzüge/Min. für den Rest der Versuchszeit normalisiert. Die Pulsfrequenz ist dabei aber, wie auch in der Folgezeit, bei 80 - 84/Min. Eine gleichmäßige, sich in üblicher Weise anzeigende, aber mit auffallend geringfügigem Nickhautvorfall einhergehende Sedierung, während der sich die Tiere entspannt und gleichmütig blinzelnd mit seitlich weggestreckten Hinterextremitäten niederlegen, wird bei dem Rüden erst nach 20 Min., bei der Hündin schon nach 10 Min. manifest, wie bei letzterer der Sedierungseffekt allgemein auch von Anfang an deutlicher auffällt. Etwas steifer, kaum merklich schwankender Gang, vor allem in der Hinterhand, ist zu beobachten. Die während dieses Dämpfungszustandes auffallende, jederzeitige Aufmerksamkeit den Geschehnissen in der Umgebung gegenüber ist auch hier bemerkenswert. Der Umgang mit den Tieren ist merklich erleichtert. Sie lassen sich fast widerstandslos spielerisch in Seitenlage bringen und bleiben zunächst so liegen, wogegen im Normalzustand eigenwillige Gegenwehr zu beobachten war. - Nach 1 1/2 Std. bei dem Rüden, erst ca. 1 Std. später bei der Hündin, läßt diese Wirkung nach. 3 - 4 Std. nach der Injektion fällt keine Dämpfung mehr auf. Die Temperatursenkung war hier nicht signifikant (vgl. Tabelle I).

d) 8 mg/kg

Versuch VII: Schäferhund, männl., 1 J., 26 kg, (vgl. Vers. II)

Versuch VIII: Schäferhundbastard, weibl., ca. 2 J., 13 kg, (sehr lebhaft)

Versuch IX: Schäferhundbastard, weibl., ca. 5 J., 14 kg

In dieser Dosierung ist bei allen angeführten Tieren Ataxie (schwankender Gang) und mehr oder minder starkes "Herzklopfen" zu beobachten gewesen, womit wohl auch die gewisse Unruhe bis zur Erreichung des Wirkungsmaximums (nach 10 - 15 Min.) zu erklären wäre, in deren Verlauf die Tiere krampfhaft wirkende, drehende Bewegungen um die eigene Achse machten, mit dem Bestreben, die Hinterhand unter den Bauch zu schieben, um sich

dann abzulegen (an die physiologischen Bewegungen beim Aufsuchen der Ruhelage (häufig Seitenlage) nach 10 - 15 Min. ein.

Die Sedierung zeigte sich nach 3 - 5 Min. erstmals in der schon beschriebenen Weise (Nickhautvorfall etc.), am stärksten im Versuch VII, wo das Abklingen der Wirkung erst nach ca. 2 Std. einsetzte, am geringsten im Versuch VIII, in dem außer geringem Nickhautvorfall schon nach einer Stunde kaum noch Sedierungsanzeichen zu bemerken waren. Im Versuch IX konnte der Zeitpunkt des deutlichen Wirkungsabfalles 90 Min. nach der Injektion registriert werden. - Eine weitere, schon im Versuch I erwähnte Beobachtung war hier auch die der Kau- und Schlingbewegungen mit Versuchen, Gegenstände anzunagen (VII, IX).

Die Pulsfrequenz im Versuch VII betrug 80, in der Zeit von 10 - 40 Min. postinj. 100. Im Versuch VIII fiel sie innerhalb 1 Std. gleichmäßig von 120 - 140 auf 96 ab, im Versuch IX blieb sie konstant bei 112. Die Atemfrequenz lag in jedem Falle bei 12.

Obwohl von ausgesprochener Tachykardie wohl in keinem Fall die Rede sein kann, der Verlauf der Pulsfrequenzen offenbar auch wie der gesamte Wirkungsverlauf als Reaktion auf die Substanz stark von der individuellen Ausgangslage abhängig zu sein scheint, sind Hindeutungen auf gewisse, wohl aber nie gefährlichwerdende kreislaufbedingte Mißempfindungen der Tiere nicht zu übersehen.
Eine Temperatursenkung erfolgte von 39,1 (VII), 39,0 (VIII), 38,9 (IX) um 0,5, 0,8 und 0,6 °C in 1 - 2 Std.

In den folgenden 3 Versuchen wurde Prothipendyl langsam iv. injiziert (V. cephalica antebrachii).

e) 8 mg/kg

Versuch X: Schäferhundbastard, weibl., ca. 5 J., 14 kg, (vgl. Versuch IX)

Versuch XI: Schäferhundbastard, weibl., ca. 2 J., 13 kg, (vgl. Versuch VIII)

Versuch XII: Schäferhundbastard, weibl., 1 1/2 J., 13 kg

Die sofort eintretende Wirkung ist hier zunächst nicht sedierender oder gar hypnotischer Art, sondern die Tiere stehen und laufen, am ganzen Körper zitternd, mit teilweise gekrümmtem Rücken und ataktischen Bewegungen unruhig umher. Die unter a) und b) schon geschilderten Drehbewegungen und die öfter bis etwa 1 1/2 Std. nach der Injektion wiederkehrenden Kau- und Schlingbewegungen, begleitet von dem Drang, beliebige Gegenstände abzulecken oder anzubeißen, beherrschen in der ersten Viertelstunde das Wirkungsbild. Danach liegen die Tiere meist ruhig blinzelnd und mit deutlichem Nickhautvorfall, den Vorgängen ihrer Umgebung immer aufmerksam zugewandt, mit einigen Unterbrechungen weitere 50 - 60 Min. zusammengerollt am Boden. Mit dem nun folgenden Beginn des Wirkungsabfalles ist nach 90 Min. keine Bewegungsstörung mehr vorhanden. Nach 2 Std. ist noch geringgradiger Nickhautvorfall vorhanden, nach 3 Std. der Normalzustand vollkommen wieder erreicht.

Schreckhaftigkeit gegenüber Geräuschen war nicht zu beobachten, jedoch schien diese bei plötzlichen, unerwarteten Bewegungen in der Nähe befindlicher Personen manchmal vorhanden zu sein. Kleinschlägiger Muskeltremor trat bei IX und XII 40 Min. postinj. auf. Tachykardie war sofort nach der Injektion vorhanden (Frequenz 160 - 200, maximal 240). Sie steuerte bei zu der anfänglich ausgeprägten Unruhe, die die Sedierungserscheinungen im akuten Stadium überdeckte. - Die Atemfrequenz betrug dabei 16 - 20. Nach allgemeiner Beruhigung war eine Pulsfrequenz von 100, eine Atemfrequenz von 12 zu registrieren. - Temperatursenkung: 0,4 (X), 0,8 (XI) und 0,6 °C (XII) in etwa 1 Std.

f) 12 mg/kg

Versuch XIII: Schnauzerbastard, männl., 3/4 J., 14 kg (ängstlich, zurückhaltend)

Schon nach 2 Min. legt sich das Tier zum ersten Mal nieder, blinzelt träge und legt den Kopf auf die Pfoten. Diese ausgesprochene Somnolenz vertieft sich deutlich noch in den folgenden 10 Min. Meistens liegt das Tier vor sich hin-"dösend" mit geschlossenen Augen da, läuft zwischendurch unsicher umher oder steht minutenlang mit hängendem Kopf da, in der Hinterhand oder auch in den Karpalgelenken immer wieder einsinkend. Trotz der durch die hohe Dosis bedingten starken somnolenten Wirkung macht das Tier, wenn es angesprochen wird, jederzeit einen sehr muteren Eindruck. Danach

kehrt die Somnolenz sofort zurück. Dabei ist die Motilitätsbeeinflussung erheblich, der erleichterte Umgang mit dem Tier überzeugend. - Nach 1 1/2 Std. wird hier Wirkungsabschwächung deutlich, die nach 4 Std. nur noch Reste einer Dämpfung erkennen läßt. Zu jedem späteren Zeitpunkt, (nach 5 wie nach 7 Std.) erscheint jeglicher medikamentöser Einfluß zweifelhaft.

Während die normale Pulszahl vor dem Versuch 80 betrug, wurde nach der Appl. eine solche von 140 - 160, in der Folge von 120 - 140 registriert. Die Atemfrequenz betrug 16 - 20. - Temperatursenkung: $1^{o}C$ in 2 Std.

g) 20 mg/kg

Versuch XIV: Schäferhundbastard, weibl., 2 1/2 J., 14 kg

Auch in dieser hohen Dosierung vollzieht sich der Wirkungseintritt mit entsprechenden Sedierungsmerkmalen sehr schnell. (2 - 3 Min.) Desgleichen ist die im Vordergrund stehende Somnolenz mit erheblicher Apathie bezeichnend. Ataktischer Gang und typische Drehbewegungen beim Ablegen sind vorhanden. 3 Std. lang ist diese Somnolenz ausgeprägt, in den folgenden 3 Std. wird sie schwächer, aber nie zweifelhaft: Noch immer schwankender Gang, trübe Augen, Stehen mit hängenden Ohren, den Schwanz zwischen die Hinterbeine geklemmt, nachlässiges Gebaren. Erst 7 - 8 Std. postinj. ist der Normalzustand wieder erreicht.

Die Pulsfrequenz, vor dem Versuch 96 betragend, wurde in den ersten 2 Std. mit 160 - 180 registriert. 2 - 5 Std. nach der Injektion sank sie auf 120 - 140. Diese Werte konnten nur immer bei einiger Erregung des Tieres registriert werden, die schon allein durch das Herantreten an das Tier entstand oder erst recht, wenn das Tier sich erhob. In völliger Ruhe, nach einigem Abwarten bis zur Wiederberuhigung, abgenommene Pulszahlen ergaben die Frequenz 96. Da sich keine äußerlich erkennbaren Mißempfindungen an dem Hund während des Versuches zeigten, darf wohl geschlossen werden, daß in Ruhe hier die Pulsfrequenz relativ normal, dabei die Kreislauflabilität aber erheblich ist. - Die Atemfrequenz betrug 16 - 20. Temperatursenkung von $38,6^{o}C$ auf $38,0^{o}C$ in 2 Std.

Klinische Anwendung von Prothipendyl beim Hund

An drei recht bissigen Hunden hatten wir Gelegenheit, die sedierende Wirkung von Prothipendyl zu erproben.

Ein Langhaardackel, männlich, ca. 5 J., 8 kg, bekam 4 mg/kg im. und zeigte daraufhin stark sichtbare Sedierungsanzeichen. Nach 20 Min. biß er zwar nicht mehr sofort in vorgehaltene Gegenstände, wohl aber noch nach der sich ihm nähernden Hand. Mit Sicherheit war hier keine viel bessere Behandlungsmöglichkeit als ohne diese medikamentöse Vorbereitung möglich. - Ein weißer Spitz, weiblich, ca. 2 J., 6 kg, und ein Pudel, 2 J., 12 kg, männlich, waren durch 8 mg/kg Prothipendyl deutlich, aber nicht stärker sedativ beeindruckt als der Dackel durch 4 mg/kg. Auch bei diesen beiden Tieren war die medikamentöse Beeinflussung in Richtung der Willenlosigkeit nicht in so ausreichend hohem Maße vorhanden, als daß die Tiere nicht doch mitunter noch versucht hätten, zu beißen, obwohl eine deutliche Antriebsminderung zu beobachten war. - Die wilden, ungezielten, mit krampfähnlichen Erscheinungen einhergehenden Beißversuche, die bei dem Pudel registriert wurden, waren vermutlich auf epileptiforme Krämpfe zurückzuführen und durch "Dominal" keineswegs zu dämpfen. Pulsfrequenz: 140 - 160 (30 Min.), danach 100, Atemfrequenz 24 - 32.

Tabelle 1

Temperaturverhältnisse unter Prothipendyl-Wirkung

Versuch Nr.	Gew. kg	Alter Jhr.	Proth.Dos. mg/kg	Temp.-Abfall von °C	bis °C	Temp. diff. °C	Zeit bis Temp. Minim.	Zeit d. Wieder-anstiegs auf 38, 5 °C
I	14	3/4	2, 5	39, 1	38, 0	1, 1	2 h 15'	5 h
II	30	1 1/4	4	39, 2	38, 1	1, 1	1 h	3 h
III	32	4, 5	4	38, 6	37, 7	0, 9	2 h 30'	5 h 30'
IV	23	5	4	38, 5	37, 0	1, 5	1 h 30'	9 h (38, 0)
V	18	1, 5	6	39, 0	38, 6	0, 4	3 h	-
VI	17	1	6	39, 3	38, 6	0, 7	4 h	-
VII	26	1	8	39, 1	38, 6	0, 5	1 h 20'	-
VIII	13	2	8	39, 0	38, 2	0, 8	1 h 45'	2 h 40'
IX	14	5	8	38, 9	38, 3	0, 6	1 h	1 h 40'
X	14	5	8 iv.	38, 7	38, 3	0, 4	50'	1 h
XI	13	2	8 iv.	38, 3	38, 0	0, 8	1 h 10'	k.W.-Anst.
XII	13	1, 5	8 iv.	38, 8	38, 2	0, 6	1 h	2 h
XIII	14	3/4	12	39, 3	38, 2	1, 1	2 h	5 h
XIV	14	1	20	38, 6	38, 0	0, 6	2 h	5 h 30'

In den folgenden Versuchsreihen wird zur Registrierung der an den Tieren auslösbaren m.o.w. verzögerten und zielgerichteten Abwehrreaktionen während der sehr starken Neuroplegie (unter Itridal- und in einem Falle auch unter Chlorprothixen Wirkung (VIII) sowie zur Prüfung der Reflexe während der Toleranz (in den Kombinationsversuchen) der "Duosan"-("Original-Haider")-Hochfrequenzbestrahler mit der Nervenpinselelektrode verwendet. Mit Hilfe eines Präzisionsreglers ist es dabei möglich, die erzeugten Hochfrequenzströme, die bewirken, daß ein Funke von der Elektrode auf den Tierkörper überspringt und den Reiz auslöst, in zehn Intervallen zu dosieren. Im folgenden werden diese Intervalle als 1., 2., 3. - 10. Reizstufe bezeichnet: E1, E2, E3 etc. bis E10). Nach diesem Prinzip ist bei allen zu den Versuchen herangezogenen Tieren eine vergleichende Messung der Reaktionen möglich. Die "Nadelstichmethode" ist hier nicht brauchbar. Als Reizstellen am Körper der Tiere sind der Rumpf, die Zehen und die Ohren gewählt worden. Es wurden jeweils die Reizstufen angegeben, bei denen zum 1.Mal eine deutliche Sofortreaktion an den drei gewählten Körperstellen ausgelöst werden konnte. Mitunter schienen diese Reaktionen in allen Reizstufen, auch bei E10, verzögert zu sein. Dann wurde die erstmals auftretende, verzögerte, aber deutliche Reaktion in der betreffenden Reizstufe registriert.

Diese Methode der Registrierung fand keine Anwendung bei Tieren, die nur unter Prothipendyl- oder Chlorpothixenwirkung (außer Versuch VIII) standen, weil die dabei noch ansprechbaren Tiere immer schon mit Sicherheit bei der gerinsten Reizstufe E1 mit Abwehrbewegungen reagierten, so daß die Einteilung der Effekte in Reizstufen nicht möglich war.

Der Verlauf der Reizeffekte für die Dauer der Wirkungszeit bei Anwendung der Präparatkombinationen Combelen - Dextromoramid, Prothipendyl - Dextromoramid und Chlorprothixen - Dextromoramid ist an einigen Beispielen am Schluß graphisch dargestellt worden, wobei "E" die durch den Hochfrequenzstrom bewirkte Reizstufe, auf der Ordinate, der zeitliche Verlauf der Wirkung auf der Abszisse abgetragen wurden.

"ITRIDAL" BEIM HUND

"Itridal" haben wir zuerst experimentell bei 3 Hunden in 5 Versuchen in der "Dosierung nach Wirkung" (iv. 1 ml/Min.) angewendet. So war eine der individuellen Ausgangslage der einzelnen Tiere entsprechende Dosierung möglich.

Ein 3jähriger, 13 kg schwerer, weiblicher Schäferhundbastard (I) bekam 1,25 mg iv. (~1,9 mg/kg Prothipendyl + 7,2 mg/kg Cyclobarbital), ein ca. 5jähriger, 27 kg schwerer, weiblicher Boxer (II) 2,0 ml iv. (~ 1,48 mg/kg Prothipendyl + 5,5 mg/kg Cyclobarbital) gespritzt. - In beiden Fällen reichte die Dosis nicht aus, um die Tiere während der Injektion auf dem Behandlungstisch einschlafen zu lassen. Die Hunde standen zunächst noch einige Minuten unter den Anzeichen starker Somnolenz fast unbeweglich da - die Nickhaut fiel 1/3 über den Bulbus vor, Ptosis, Kopf gesenkt - und legten sich dann in Bauchlage nieder, den Kopf auf den Pfoten, vor sich hindösend. Der Wirkungshöhepunkt schien nach 10 Min. erreicht zu sein. Sie waren jederzeit ansprechbar, erhoben sich aber nicht immer. Laufen war während der ganzen Wirkungszeit mit schwankendem, müden Gang möglich. Der Somnolenzzustand hielt deutlich 2 1/2 - 3 Std. an. Nach 4 - 5 Std. verhielten sich die Tiere nicht mehr so träge, obwohl der Nickhautvorfall noch vorhanden war. 6 Std. postinj. war die Wirkung als abgeklungen zu betrachten.

An diesen beiden Tieren (I. und II.) sowie an einer 4 1/2jährigen 32 kg schweren Schäferhündin wurden danach Versuche in höherer Dosierung durchgeführt:

III: Schäferhundbast.: 2,0 ml "Itridal" iv. (3 mg/kg Prothipendyl + 11,5 mg/ kg Cyclobarbital)

IV: Boxer: 3,7 ml iv. (~ 2,7 mg/kg Prothipendyl + 10,3 mg/kg Cyclobarbital)

V: Schäferhund: 3,5 ml (~ 2,2 mg/kg Prothipendyl + 8,2 mg/kg Cyclobarbital)

Nach Beendigung der Injektion waren die Tiere zwar noch nicht ganz fest, ohne jegliche Ansprechbarkeit, eingeschlafen, sie verhielten sich jedoch völlig passiv, wie abwesend, und ließen sich ohne Widerstand zu leisten auf die Füße stellen. Sie legten sich auf der Stelle sofort nieder und schliefen sehr fest ein. Nach 5 - 10 Min. war das Wirkungsmaximum erreicht. Auf derbe Berührungen, Lockrufe, laute Geräusche war meist erst nach Wiederholung dieser Störungen ein Erwecken möglich. Die Tiere hoben dann kurz den Kopf, um sofort wieder einzuschlafen. Später wiederholte Störungen führten schneller zum Aufrichten, ebenso wie die mit dem elektrischen Gerät gesetzten Reize dann unverzögert Unruhe auslösten (niedrige Reizstufe E1 bis E2), welche dann bei Ruhe ausnahmslos durch starke Somnolenz abgelöst wurde. Bei der Schäferhündin erfolgte eine sofortige Reaktion auf elektrische Reize bei E3 - E5, schnelle Abwehr bei E6 - E7. Bei Adspektion

der Rachenhöhle wurde der Kopf meist unbewußt zurückgezogen. Die Masseteren waren nicht ganz entspannt. Der tiefe Schlaf dauerte 2 - 2 1/2 Std. an, nur unterbrochen durch die versuchsbedingten Störungen. Während des nachfolgenden "Nachschlafes" (2 Std.) reagierten die Tiere müde, aber immer durch Kopfheben. Nach insgesamt 6 Std. schien die Wirkung beendet. - In jedem Falle blieben Kreislauf und Atmung vollkommen unbelastet. Stets verminderten sich Puls- und Atemfrequenz nach der Injektion. Nur im Versuch I, in dem bei dem temperamentvollen Bastard kein vollendeter Schlafzustand erzeugt werden konnte, stieg die Pulsfrequenz von 84 vor der Injektion auf 100-120 während des Versuches, durch die dauernde Unruhe bedingt, an. Im Vers. II fiel die Pulsfrequenz von 100 auf 72, minimal 56, im Vers. IV von 100 auf 68-72 und stieg nach 1 1/2 Std. wieder auf 100 an. - In den Versuchen III und V war eine Pulsfrequenzsenkung von 120 auf 80 vorhanden, die sich nach 60 Min. auf 96 einregulierte und nach 4 Std. auf 100 anstieg. - Regelmäßig war eine Senkung der Atemfrequenz von 16 - 20 auf 12, in Einzelfällen auf 10 zu verzeichnen. Im Versuch II betrug die Atemfrequenz konstant 16. Der im Versuch V gemessene Blutdruck von 150/110 war nach einer Std. auf 115/75 abgesunken. Nach 4 Std. betrug er 130/90. Die Temperaturen sanken Ø um 0,5 - 1,0 °C in 1 1/2 bis 2 Std.

Klinisch wurde "Itridal" in der gleichen Appl.-Art bei Hunden mit cerebralen Erkrankungen angewendet. Bei den in Unruhe und Krämpfen bestehenden Symptomen erschien eine Ruhigstellung für einen oder mehrere Tage indiziert.

1. Pudel, männl., 1 1/2 J., 13 kg, epileptiforme Krämpfe.
   (bei 2,0 ml Itridal: 3 mg/kg Prothipendyl + 11,5 mg/kg Cyclobarbital)
2. Kurzhaardackel, männl., 2 J., 10 kg, allg. Unruhe (Jaulen, Zittern, Salivation, Gleichgewichtsstörungen)
   (2,0 mg/kg Prothipendyl + 7,5 mg/kg Cyclobarbital)
3. Bastard, klonisch-tonische Krämpfe, Episthotonus
   (4 mg/kg Prothipendyl + 15 mg/kg Cyclobarbital)
4. Schäferhund, männl., 5 Mon., 22 kg, Staupeencephalitis, Kaukrampf
   (1,1 mg/kg Prothipendyl + 4,2 mg/kg Cyclobarbital)
5. Bastard, männl., 6 Mon., 8 kg, Staupeencephalitis, Kaukrampf
   (3,75 mg/kg Prothipendyl + 14 mg/kg Cyclobarbital)
6. Kurzhaardackel, weibl., 2 kg, 12 Wochen, Staupeencephalitis, Kaukrampf
   (2 mg/kg Prothipendyl + 7,5 mg/kg Cyclobarbital)

Der Pudel bekam am ersten Tag 1,5 ml Itridal iv. Er schlief während der Injektion ein und verharrte völlig entspannt in Seitenlage. Nackenmuskulatur und Masseter waren nicht ganz entspannt. Laute Geräusche und Klopfen auf die Unterlage lösten nur die Andeutung einer Kopfbewegung aus. Durch wiederholte Störungen (Temp.-Mess. etc.) erwachte das Tier nach 70 Min., schlief aber sofort wieder ein.
Elektrische Reize lösten Reflexe aus:
Zehen: E4
Ohren: E4
Rumpf: E7

Der Antrieb zur Abwehr war sichtlich herabgesetzt. Geduldet wurden die Reize schließlich bis zur Reizstufe E10. Einblasen ins Ohr löste verzögerte, desorientierte Reaktion aus. - Der Tiefschlaf war auch hier entsprechend den Erfahrungen der vorangegangenen Versuche nach ca. 1 1/2 - 2 Std. beendet. Es setzte kleinschlägiger Muskeltremor in der Hinterhand ein. Die folgende zweistündige Somnolenz hielt das Tier weiterhin im Dämmerzustand.
Die am folgenden Tag injizierte Dosis von 2,0 ml iv. hatte nicht auffallend stärkere Wirkung. Die nach Beendigung des tiefen Schlafes (von 2 Std.), während dem keinerlei Ansprechbarkeit vorhanden war, einsetzende "Nachschlafphase" war aber merklich verlängert. 6 1/2 Std. postinjekt. war das Tier noch auffallend ruhig, schlief aber nicht mehr.

Nach einem Karenztag wurden 1.0 ml iv. injiziert, die nicht sofort, sondern nach 15 Min. Einschlafen bewirkten. Zunächst war keine Ansprechbarkeit vorhanden. Die Reizschwelle lag wie oben beschrieben. Gegenüber den vorangegangenen Dosen bestand kein merklicher Wirkungsunterschied, weil wahrscheinlich noch Nachwirkungen vom vorangegangenen Tage vorhanden waren. - Der hier schon nach 70 Min. beginnende Nachschlaf hielt 2 - 3 Std. an. - Die 4. Itridaldosis (0,5 ml im.) nach einem weiteren Karenztag appliziert, bewirkte bei ruhiger Umgebung erst nach 20 Min. das Einschlafen. Bei jederzeitiger Ansprechbarkeit waren die Reaktionen unverzögert und zielgerichtet. Das Tier ließ sich langsam in die Seitenlage bringen und umgekehrt aus der Seiten- in die Bauchlage, ohne Widerstand zu leisten. - Die der geringeren Dosis und der Applikationsart entsprechende mildere Wirkung, verglichen an den vorangegangenen Versuchen, reichte aus, um erneute Anfälle zu verhindern. In der Zeit zwischen den einzelnen Injektionen, in der die Itridalwirkung nicht mehr offensichtlich war, blieb der Hund sehr nervös, aber anfallfrei. - Nach 2tägigem Aussetzen dieser Itridalbehandlung setzten die epileptiformen Anfälle in so starkem Maße wieder ein (mehrere Anfälle in der S

de), daß das Tier eingeschläfert werden mußte.

2) Nach einer Einschlafdosis von 1,0 ml Itridal war der Dackel auch durch stärkste Reize verschiedener Art nicht mehr erweckbar. Der Lidschlußreflex blieb erhalten. Die Masseteren waren nicht ganz, die Extremitäten und Bauchdecken völlig entspannt.

Reflexe: E6 Minimalreflex an den Extremitäten
E8 teilweises Anziehen der Gliedmaßen
E10 vollständiges Anziehen der Gliedmaßen, Rumpf negativ

Nach der Reizung setzten tremorartige Zuckungen vornehmlich an den Extremitäten ein. - Für insgesamt 3 Std. war die Ansprechbarkeit ganz aufgehoben, für weitere 3 Std. war erst nach mehrmaligem derben Anfassen Erwecken möglich, worauf sofort wieder tiefer Schlaf folgte. Danach verfiel das Tier in einen dösenden Zustand, der dem gestörten Allgemeinbefinden vor der Itridalbehandlung sehr ähnlich war. Dabei gestört, traten die unter 2) angegebenen Unruheerscheinungen auf. - Die am folgenden Tag verabreichte Dosis hatte nur für 1 1/4 Std. die Schlaftiefe, aus der das Erwecken nicht möglich war. Der "Nachschlaf" (3 Std.) war nicht frei von den krankheitsbedingten Unruheerscheinungen.

3) Der 10 kg schwere Bastard wurde durch die relativ sehr hohe Dosis von 2 ml "Itridal" iv. in eine so tiefe Toleranz versetzt, daß außer dem Lidschlußreflex die übrigen Reflexe weitestgehend erloschen waren. Auch die Masseteren waren entspannt. Nach 6 Std. war der Gähnreflex auslösbar. Die Nickhaut bedeckte den herabgesunkenen Bulbus zur Hälfte, Miosis. Das Nachlassen der Wirkung tat sich durch den nach 7 1/2 Std. einsetzenden, kleinschlägigen Muskeltremor kund. Nach 9 Std. war das Tier immer noch nicht weckbar. Am nächsten Morgen war der Normalzustand wieder vollkommen hergestellt, ohne jegliche Anzeichen einer Somnolenz oder irgendwelcher Nachwirkungen der Krankheit.

An 3 weiteren Hunden mit den Erscheinungen der Staupeencephalitis (Kaukrämpfe, Winseln, Bellen, Manegebewegungen bei 5 und 6) zeigte sich die überzeugende schlafmachende Wirkung des "Itridal". Der Schäferhund (4.) schlief nach der iv. Injektion von 1,0 ml ein, nach 1,25 ml war die Wirkung manifest. Sie hielt unvermindert 1 1/2 Std. an. Laute Geräusche und derbe Handhabung wurden nur vereinzelt in angedeuteter Weise durch Kopfheben beantwortet.

Reflexe: E3 an den Zehen; verzögertes Anziehen der Extremitäten,
am Rumpf; verzögerte Reaktion mit dem Kopf
am Kopf; unverzögerte Reaktion
E1 am Kopf verzögert, stets desorientiert

In der etwa 5 Std. nach der Injektion abgeschlossenen "Nachschlafphase" ist die nachhaltige Somnolenz, während der die Tiere meist zusammengerollt und apathisch daliegen und durch leichte Reize zu "erwecken" sind, sehr eindrucksvoll.

Für den Bastard (5.) erwiesen sich 1,5 ml iv. als relativ hohe Dosis. Das Einschlafen erfolgte wie erwartet sofort auf dem Behandlungstisch. Erst nach 8 Std. kehrte die Ansprechbarkeit zurück. Reizung (elektr.) hatte kaum Reflexe zur Folge. Nach der Reizung beherrschten exzitationsartige Zuckungen im Bereich der Rippen und Vorderextremitäten das Bild, wie das auch bei 2) der Fall war. Vermutlich ist eine Übererregbarkeit des ZNS die Ursache (krankheitsbedingt).

Bei dem 12 Wochen alten Kurzhaardackel (6.), dem 0,2 ml im. gespritzt wurden, wirkte diese Dosis sehr milde. Aus dem nach 15 Min. eingetretenen Schlaf war das Tier leicht erweckbar. Die nach 30 Min. wiederholt applizierte Dosis bewirkte einen 2stündigen Schlaf, der aber auch, ähnlich wie bei den vorangegangenen Fällen durch Unruhe (hier Winseln, Kläffen) gestört war. Die folgende 4stündige Nachschlafphase verlief ziemlich ruhig. Auch am nächsten Tag schien das Tier noch unter der Itridalwirkung zu stehen. Eine neuerlich verabreichte Dosis (0,2 ml) hatte wieder einen 2stündigen Schlaf zur Folge. Danach wurden die cerebralbedingten Erscheinungen erneut deutlich.

Die Herzschlagfrequenz wurde unter der Itridalwirkung stets im Sinne einer Bradykardie beeinflußt, die zuverlässig in durchaus zu verantwortenden Grenzen blieb. Von 96-100 Herzschlägen/Min. wurde diese für die Dauer der Wirkungszeit, einschließlich der "Nachschlafphase" regelmäßig auf 72-80, bei 1) nach der 3. Injektion auf 56-60 gesenkt. Bei 6) erfolgte eine Senkung von 240 auf 160/Min. Die Pulsqualität war gut, die Atmung stets regelmäßig und gleichmäßig. Die Atemfrequenz erfuhr eine Senkung von 16 - 20 auf 12, bei 2) auf 8 - 10.

Tabelle II

Temperaturverhältnisse unter Itridalwirkung

Vers. Nr.	Gew. kg	Alter Jhr.	Itridal-dosis ml/Hd	Temp.Abfall von °C	bis °C	Temp.Diff. °C	Zeit bis Temp.Min.	Zeit d. Wiederanstiegs auf 38, 0°C
I	13	3	1, 25	38, 7	38, 5	0, 2	2 h 30'	-
II	27	5	2, 0	38, 4	37, 3	1, 1	1 h 30'	6 h
III	13	3	2, 0	38, 4	37, 3	1, 1	45'	5 h
IV	27	5	3, 7	38, 5	37, 2	1, 3	2 h	7 h 30'
V	32	4, 5	3, 5	38, 6	38, 1	0, 5	2 h	-

CHLORPROTHIXEN BEIM HUND

(Taractan)

Chlorprothixen wurde zuerst in Ermangelung der später zur Verwendung gekommenen 2 ml-Ampullen (30 mg Wirkstoff in Form des Acetats) in Form von Dragees (á 5 mg) appliziert.

Peroral

a) 2, 5 mg/kg

Versuch I: Schäferhund, männl., 1 1/2 J., 30 kg

Erst nach ca. 3/4 Std. weicht die bis dahin vorhandene, dranghafte Unruhe (Ursache medikamentös bedingt?) einer leichten Entspannung, die mit sehr geringem Nickhautvorfall und Ptosis einhergeht. In diesem äußerlich nicht beachtlichen Somnolenzzustand wird zunächst die Bauchlage, später auch die Seitenlage eingenommen. Die Somnolenzerscheinungen sind bei

Ansprechen sofort verflogen, kehren danach aber bald zurück. 2 1/2 Std. nach der Eingabe ist kein Dämpfungseffekt mehr bemerkbar. - Die Pulsfrequenz blieb konstant bei 100, die Atemfrequenz lag zwischen 20 und 24.

b) 5 mg/kg

Versuch II: Schäferhund, männl., 1 1/2 J., 30 kg (vgl. I.)
Versuch III: Schäferhundbastard, weibl., ca. 2 1/2 J., 11 kg

Wie im Versuch I sind auch hier an beiden Hunden in den ersten 50 Min. keine Somnolenz-, sondern im Gegenteil sogar leichte Unruheerscheinungen vorhanden (Umherlaufen, Winseln). Die danach folgenden Sedierungsmerkmale sind nur wenig stärker als vorher (I) bei der halben Dosis. Die Ruhelage, mit niedergelegtem Kopf, Ptosis, Nickhaut, wird, abgesehen von wenigen Unterbrechungen, in denen die Unruhe wieder durchbricht, ca. 1 1/2 Std. beibehalten. Nach insgesamt 2 1/2 Std. postinjekt. nimmt die Somnolenz merklich ab, nach 3 Std. scheint der Normalzustand wieder erreicht zu sein. Bei dem temperamentvolleren Tier im Versuch III imponierten die Sedierungsmerkmale weniger als bei II. Die Pulsfrequenz betrug entsprechend 120 bei III, 80 dagegen bei II. Die Atemfrequenz lag in beiden Fällen zwischen 16 und 20.

Intramuskulär

a) 1,7 mg/kg

Versuch IV: Schnauzerbastard, männl., 5 Mon., 6 kg

5 Min. nach der Injektion fällt die Nickhaut geringgradig vor. Ptosis, Laufen ist mit erheblicher Ataxie verbunden. Einknicken in den Sprunggelenken, Tremor, vornehmlich in der Hinterhand und Stehen mit hängendem Kopf sowie abgespreizten Schulterblättern für längere Zeit zeigen ein Bild allgemeiner Antriebslosigkeit. Niederlegen erfolgt nach 10 Min. - 15 Min. postinj. scheint das Wirkungsmaximum erreicht zu sein. In den folgenden 2 1/2 Stunden wird meist die Bauchlage beibehalten, der Kopf ist herabgesunken, die geschlossenen Lidspalten werden bei Anruf geöffnet, ohne daß das Tier sich zu erheben versucht. Nach 3 Std. nimmt die Wirkung ab, nach 5 Std. sind kaum noch Kennzeichen einer Dämpfung vorhanden. - Die Pulsfrequenz vor

dem Versuch betrug 130 und steigerte sich in den ersten 15 Min. bis zum Eintritt des Wirkungsmaximums auf 180, nach 60 - 90 Min. sogar auf 200, um nach 2 1/2 Std. auf 160 abzusinken. Die Atemfrequenz schwankte zwischen 20 und 40.

b) 2,5 mg/kg

Versuch V: Schnauzerbastard, weibl., 5 Mon., 5 kg

Die Beobachtungen der Chlorprothixenwirkung gleichen im allgemeinen denen im Versuch IV. Die hier nach 7 Min. registrierten Anzeichen erheblicher Ataxie mit Einknicken in den Sprunggelenken, Abblatten in der Schulter, allgemeiner Hinfälligkeit und an den Augen erkennbarer Somnolenz (Nickhaut, Ptosis) 10 Min. nach der Injektion wirken zunächst trotz der höheren Dosis nicht stärker als im vorigen Fall. Die dann eingenommene Bauchlage wird mehrmals durch Erheben und steifes Stehen auf einem Fleck unterbrochen. Der Wirkungsabfall erfolgt undeutlich nach ca. 3 Std.

Hier wie im vorigen Versuch handelt es sich um Überdosierungen, worauf wohl vor allem die starke Ataxie zurückzuführen ist, die sich bei diesem Tier auch noch nach einer Woche durch "Klammergang" bemerkbar machte. Als Ursache für derartige Erscheinungen werden allgemein medikamentös bedingte Affektionen des extrapyramidalen Systems angenommen.

Die Pulsfrequenz stieg von 112 bei der Injektion auf maximal 160, betrug dann Ø aber 120, die Atemfrequenz 20 - 24.

Versuch VI: Schäferhund, männl., 1 1/2 J., 30 kg 2,5 mg/kg

Somnolenzerscheinungen treten nach 5 Min. ein: "wässrige" Augen, Blinzeln, apathische Bewegungen, Einnahme der Bauchlage, Nickhautvorfall, Ptosis, Kopf niedergelegt. In dieser gut entspannten Lage verharrt das Tier etwa 2 Std. lang so, ununterbrochen und regelrecht schlafend. Es ist durch laute Geräusche und Berührung leicht erweckbar und läuft dann mit schwankendem Gang unsicher und häufig an Gegenstände anstoßend umher, um sich bald wieder niederzulegen und in Schlaf zu verfallen. Während der auch nach 3 -4 Std. noch deutlichen Somnolenz schläft der Hund nicht mehr ein, ist aber noch sehr benommen. Eine allgemeine Dämpfung des Temperaments ist auch während der folgenden 3 Std. bemerkenswert.

Die Pulsfrequenz betrug vor der Injektion 100, nach dem Wirkungseintritt 92 - 96 mit sehr guter Qualität. Mit dem Nachlassen der Somnolenz regulierte sie sich auf 120 ein. Die Atmung war stets regelmäßig und gleichmäßig mit 16 Atemzügen/Min.

c) 5 mg/kg

Versuch VII: Schäferhundbastard, weibl., ca. 2 1/2 J., 13 kg

Auch hier wird der Wirkungseintritt nach 5 Min. deutlich. Nach 10 Min. etwa ist das Wirkungsmaximum erreicht in der wie im Versuch VI beschriebenen Weise. Im Gegensatz zu dem Schäferhund schläft dieses temperamentvollere Tier trotz der doppelten Dosis aber nicht direkt ein, sondern verharrt in Bauchlage in einem dösenden Zustand, jederzeit ansprechbar. Während dieser etwa insgesamt 3stündigen Zeit ist es auch durch akustische und sonstige Reize leichter zum Aufstehen zu bewegen als das Tier im Versuch VI. - Nach dem Abklingen des akuten Sedierungsstadiums hält eine gewisse Dämpfung auch für den Rest des Tages noch an. Für die 3stündige Wirkungszeit wurde eine Pulsfrequenz von 120 registriert. Vor- und nachher betrug sie 140, die Atemfrequenz stets 16. - 45 Min. nach der Injektion setzte Muskeltremor in der Hinterhand ein.

Intravenös

Versuch VIII: Schäferhund, männl., 5 1/2 Monate, 22 kg

Die Injektion wurde über etwa 3 Min. langsam iv. durchgeführt. Nach Applikation der halben Dosis war das Tier auf dem Behandlungstisch eingeschlafen, nach der vollen Dosis befand es sich in Seitenlage, jegliche Ansprechbarkeit war verlorengegangen. Weder akustische noch mechanische (Einblasen ins Ohr, Eingreifen in die Ohrmuschel, Kneifen zwischen den Zehen) oder elektrische Reize (Zehenreflex bei E6, sonst negativ) lösten eine Reaktion aus. Erst nach längerdauernder, robuster Handhabung (Hochheben am Schwanz, an den Hintergliedmaßen, derbes Beklopfen des Thorax) wurde ein verzögertes Hochheben des Kopfes beobachtet. Der tiefe Schlaf hielt bis etwa 1 1/2 Std. nach der Injektion an. Danach war das Tier infolge etwa 10 Min. dauernder Versuche, den Blutdruck zu messen, in einen bedeutend oberflächlicheren Schlafzustand versetzt worden, in dem akustische

(z.B. das Öffnen der Käfigtür) und mechanische Reize durch verzögertes, meist noch desorientiertes Kopfheben beantwortet wurden. Nach 3 Std. wurde die bis dahin noch entspannte Seitenlage aufgegeben. In dem nun folgenden "Nachschlaf", der etwa bis 5 Std. nach der Injektion andauerte, befand sich das Tier in Bauchlage, der Kopf war niedergelegt, die Lidspalten geschlossen, Vorgänge in der Umgebung wurden registriert. Der Gang in dieser Phase blieb unsicher und schwankend. Dämpfungserscheinungen waren während des ganzen Tages vorhanden. Der Puls, kräftig, gleichmäßig, etwas unregelmäßig, hatte vor dem Versuch eine Frequenz von 96, die bei der Injektion auf 104 anstieg und dann während der ganzen folgenden Beobachtungszeit 80 - 96 betrug. Eine Temperatursenkung blieb hier aus. Der Blutdruck, 1 Std. postinjektionem mit dem Hg-Manometer nach Riva-Rocci gemessen, betrug 140/80. Die Atemfrequenz lag zwischen 12 und 16, nach 3 Std. zwischen 24 und 28.

An einem Langhaardackel, männlich, ca. 5 J., 8 kg, der bei Annäherung während der Behandlung meistens zu beißen versuchte, wurde der beruhigende Effekt von Chlorprothixen in zwei Dosierungen erprobt.

1. 2,5 mg/kg im.

Der Wirkungseintritt wie in den oben beschriebenen Versuchen nach 4 Min. durch deutliches, strichartiges Hervortreten der Nickhaut und ruhigeres Verhalten bemerkbar. Nach 10 Min. bedeckt die Nickhaut 1/3 des Bulbus. Bis zu 1 Std. nach der Injektion beißt das Tier noch unverzögert, entschlossen und ziemlich zielsicher nach der Hand oder in vorgehaltene Gegenstände, obgleich sich erhebliche Somnolenz durch Ptosis, Niederlegen in der Vorderhand (die Hinterhand ist infolge Dackellähme zur Prüfung nicht funktionstüchtig) und Herabsinken des Kopfes zeigt. Erst nach 1 1/2 Std. werden die Abwehrbewegungen apathisch, Beißversuche wirken spielerisch und das Tier läßt sich streicheln. Trotzdem scheint der Wille zur Abwehr nie ganz gebrochen, was sich auch in dem sofortigen Hochreißen des Kopfes bei Annäherung zeigt. Der höchste Grad der Somnolenz, die eine allgemeine Entspannung aber entbehren läßt, liegt bei 2 - 5 Std. nach der Injektion. Nach 6 Std. sitzt das Tier wieder knurrend in einer Ecke und beißt sofort bei Annäherung. Erst am nächsten Tag sind keine Dämpfungsanzeichen mehr vorhanden.

2. 5 mg/kg im.

10 Min. nach der Injektion sind die Abwehrversuche hier schon sehr minimal. In der Zeit von 30 Min. bis 5 Std. nach der Applikation läßt sich das Tier gut behandeln. Die Abwehrversuche scheitern anscheinend vor allem an der erheblichen physischen, weniger psychischen Unfähigkeit. Das ganze Bild dieser körperlichen Unfähigkeit wird, hier noch stärker als bei 1) mitbestimmt durch heftigen Tremor am ganzen Körper - sowie das Tier aus dem Schlaf gestört wird, - und meist hochfrequenten, schlecht abgesetzten, fadenförmigen Puls von 240/Min. mit hechelnder Atmung, wodurch sich ein nicht vorteilhaft sedierter, mit großer körperlicher - vor allem Kreislauf und Atmung betreffender - Belastung verbundener Zustand ergibt. In völliger Ruhe, wenn das Tier eingeschlafen ist, besteht hingegen Bradypnoe. (Die Atemfrequenz beträgt 12) Pulsfrequenz 44. Das Maximum der Temperatursenkung (0,1 - 1,4°C) war nach 1 - 2 Std. erreicht.

Tabelle III

Temperaturverhältnisse unter Chlorprothixenwirkung

Vers. Nr.	Gew. kg	Alter Jhr.	Chl.-Dos. mg/kg	Temp.-Abfall von °C	bis °C	Temp.Diff. in °C	Zeit bis Temp.Min.	Zeit d. Wieder-anstiegs auf 38,5°C
I	30	1,5	2,5 p.o.	38,9	38,2	0,7	2 h	5 h 40'
II	30	1,5	5,0 p.o.	39,1	38,2	0,9	3 h	5 h 30'
III	11	2,5	5,0 p.o.	39,2	38,2	1,0	3 h	5 h
IV	6	5 Mo.	1,7 im.	39,4	38,5	0,9	1 h	-
V	5	5 Mo.	2,5 im.	39,2	37,8	1,4	2 h 30'	6 h
VI	30	1,5	2,5 im.	39,1	38,0	1,1	2 h	6 h 30'
VII	13	2,5	5,0 im.	38,9	37,5	1,4	2 h	8 h
VIII	22	5,5 Mo.	6,0 im.	38,8	38,7	0,1	unbeachtlich	

DEXTROMORAMID BEIM HUND

("Jetrium")

Die Dextromoramidwirkung wurde an zwei Hunden ausprobiert, die je 5mg (pro Hund) iv. injiziert bekamen.

I. Schäferhundbastard, weibl., 5 J., 14 kg
II. " " 1 1/2 J., 17 kg

Sofort nach dem Abschluß der Applikation konnten beide Tiere nicht mehr laufen. Die motorische Unfähigkeit machte sich vor allem in der Hinterhand bemerkbar. Die Hinterextremitäten wurden steif seitlich weggestreckt. Auch die übrigen Körperpartien erschienen spastisch. Dabei war für ca. 1 Std. mit wenigen Unterbrechungen erhebliche motorische Unruhe (Kratzen mit den Vorderpfoten, Aufstehversuche, Wälzen) Winseln und einige Minuten nach der Injektion in kurzen Zeitabständen Kotabsatz zu beobachten. Nach 30 Min. konnten die Hunde mit schwankender Hinterhand wieder laufen. Anfangs schien die Pharynxmuskulatur auch gelähmt zu sein. Die Zunge hing dabei schlaff zur Mundspalte heraus. Im Versuch II fiel starker Speichelfluß auf. Geräuschschreckhaftigkeit war bei beiden Tieren vorhanden. Während die Atmung in der ersten 1/4 Std. hechelnd war, wurde sie danach relativ flach, aber gleichmäßig mit einer Frequenz von 12. Die Pulsfrequenz betrug 80 - 90 (I) und 64 - 68 (II). Die Körpertemperatur wurde in 1 (I) bzw. 2 (II) Std. um ca. 2°C gesenkt und war nach einer weiteren Stunde wieder um 1°C angestiegen. - Bei beiden Hunden war nach 2 Std. der Normalzustand wieder hergestellt. Vereinzeltes Winseln deutete noch auf geringe Nachwirkungen hin.

"COMBELEN" IN KOMBINATION MIT DEXTROMORAMID

Zur Erreichung eines stark sedierten sowie auch analgetischen Zustandes beim Hund wurde die Anwendung von Neuroplegicis zusammen mit dem starken Analgeticum Dextromoramid, im. in der Mischspritze (meist 2 depots) verabreicht, ausprobiert.

Die Versuchsreihe wurde in 4 Teilen aufgeführt, von denen jeder einen bestimmten Dosierungsbereich der Präparatkombination mit etwa gleichen Wirkungsergebnissen umfaßt.

Zur Anwendung kamen: Combelen: 1%ige Lösung, 1 ml = 10 mg;
Dextromoramid: 1 ml = 10 mg Wirkstoff (Dextromoramid)
bzw. 1 ml = 13,8 mg Dextromoramidtartrat.

1. Teil

Versuch I: Schäferhundbastard, weibl., ca. 5 J., 14 kg
Combelen: 0,25 ml/Hd. = 0,18 mg/kg
Dextromoramid: 0,125 ml/Hd. = 1,25 mg/Hd. = 0,09 mg/kg

Versuch II: Schäferhundbastard (vgl. I, 10 Tg. später)
Combelen: 0,25 ml/Hd.
Dextrom.: 2,5 mg/Hd. = 0,18 mg/kg

Versuch III: Schäferhundbastard, weibl., ca. 1 1/2 J., 14 kg
Combelen: 0,25 ml/Hd.
Dextrom.: 2,5 mg/Hd.

Etwa 1 Min. nach der Applikation wurde die Atmung hechelnd (sehr stark bei I), Prolaps des 3. Augenlides, Ptosis, später auch Miosis machten sich bemerkbar. Die Tiere legten sich nach 5 - 7 Min. nieder. Zu diesem Zeitpunkt war die Atmung dann wieder normal (Atemfrequenz 16-20). Die motorische Beeinflussung zeigte sich vornehmlich in der Schwäche der Hinterhand. Nach dem Niederlegen war das Laufen bei I für 30 Min., bei II und III für fast 2 Std. nicht möglich. Während dieser Zeit hatten die Tiere meistens die Bauchlage, zeitweilig auch die Seitenlage inne, blinzelten träge und ließen den Kopf müde zur Seite sinken. Die Mundschleimhaut war trocken, die Zunge hing schlaff aus der Mundspalte heraus und konnte nicht aktiv zurückgezogen werden. Die Dauer dieser Erscheinungen betrug 1 Std. bis zum Abklingen der Wirkung. - Vor allem in den ersten 15 Min., aber auch später während der 1stündigen Wirkungszeit war die Empfindlichkeit gegenüber akustischen und elektrischen Reizen (E1) erheblich. Sofortiges Kopfheben und Kratzen hauptsächlich mit den Vorderextremitäten war die Folge. Bestenfalls konnten die Tiere über wenige Meter wegkriechen. - Bei II und III machte sich offenbar die höhere Dextromoramid-Dosis schon bemerkbar. Die Reaktionen der Tiere wirkten verzögerter und nicht immer zielgerecht (E3, stärkere Reize

veranlaßten zu heftiger Gegenwehr). Eine direkte"Bewußtseins"-Minderung schien noch nicht in dieser Dosierung vorzuliegen. - Ungestörtes Laufen war im Versuch I nach 75 Min., in den Versuchen II und III nach 130 Min. möglich. Die merkliche Dämpfung hielt insgesamt 3 Std. an. Die Pulsfrequenz betrug in der ersten Stunde der Beobachtungszeit 80-100 und stieg dann auf 120, bei III sogar zeitweilig auf 160 an. - Das Inspirium erschien in der ersten halben Stunde erschwert. Muskeltremor begann nach 50 Min. - Defäkation war nach 15 Min. vorhanden.

2. Teil

Versuch IV: Schäferhundbastard (vgl. III)
Combelen: 0,3 ml/Hd. = 0,23 mg/kg
Dextrom.: 0,3 ml/Hd. = 0,23 mg/kg

Versuch V: Schäferhundbastard (vgl. I und II)
Combelen: 0,35 ml/Hd. = 0,25 mg/kg
Dextrom.: 0,35 ml/Hd. = 0,25 mg/kg

Versuch VI: Schäferhundbastard (vgl. III)
Dosierung siehe V

Zwischen den Versuchen an den gleichen Hunden liegt jeweils ein zeitlicher Zwischenraum von mindestens 8 - 10 Tagen. Grundsätzlich sind die Sedierungseffekte bei dem sehr temperamentvollen, aufgeregten Tier der Versuche IV und VI die gleichen wie die im Teil 1 beschriebenen: Bei starker Sedierung ohne Bewußtseinsausschaltung sind willkürliche Bewegungen aller Extremitäten und des Kopfes, wenn auch verzögert und nicht immer zielgerecht, möglich, mit dem Unvermögen, sich zu erheben. Die Seitenlage wird öfter eingenommen als im Teil 1, die Reaktionsbereitschaft auf akustische und elektrische Reize ist aber nicht stärker herabgesetzt. Bemerkenswerterweise können die Tiere in allen 3 Fällen hier schon nach 60 (IV, VI) bzw. 75 (V) Min. wieder laufen, dabei noch immer in den Sprunggelenken einknickend. Kleinschlägiger Muskeltremor trat regelmäßig nach 1 Std. auf.
Einen entscheidenden Unterschied zu den bis dahin gemachten Beobachtungen bildete die im Versuch V erstmalig erreichte Ausschaltung des "Bewußtseins" 10 Min. nach der Injektion. Das Tier (erheblich älter als das andere) blieb 40 Min. in der Seitenlage. Laute Geräusche sowie Einblasen ins Ohr führten noch zu kurzem Kopfheben. Der elektrische Reiz löste an den Zehen erst bei E5, an den Ohren und am Rumpf erst bei der höchsten Reizstufe E10 in der

Zeit von 15 - 35 Min. nach der Injektion Reflexe aus. Danach wurde Sofortreaktion bei El registriert. Nach unsicheren Laufversuchen 1 Std. postinj. hält für ca. 2 Std. die Dämpfung weiter an, während der meist die Ruhelage beibehalten wird (Bauchlage). - Die Pulsfrequenz sank wenige Min. nach der Applikation von 120 auf 60 - 80. Die Atemfrequenz betrug 16 - 24. Vor allem in den ersten 30 Min. schien das Inspirium erschwert (Rippenbögen stark sichtbar), Defäkation trat nach 25 (IV) und 40 (V) Min. ein.

3. Teil

Versuch VII: Schäferhundbastard (vgl. III) 14 kg
Combelen: 0,7 ml/Hd. = 0,05 ml/kg = 0,5 mg/kg
Dextrom.: 3,5 mg/Hd. = 0,25 mg/kg

Der Wirkungseintritt wird in der bekannten, schon beschriebenen Weise deutlich. Hecheln ca. 5 Min. lang. Aus dem Stand sinkt das Tier nach 5 Min. in sich zusammen. Bauchlage und willkürliche Aufrechterhaltung des Kopfes ist nicht mehr möglich. Für 35 Min. wird die Seitenlage beibehalten. Die schlaffe Zunge und die Trockenheit der Mundschleimhaut imponieren hier wie üblich. 40 Min. postinj. wird das Laufen wieder möglich. Nach 50 Min. setzt der Muskeltremor ein. Starke Sedierung hält noch etwa für 2 Std. weiterhin an. Ein darauffolgender Dämpfungszustand ist bei dem sehr nervösen Tier nicht sicher nachweisbar.

Eine völlige Bewußtseinsausschaltung schien hier in dieser Dosierung noch nicht erreicht worden zu sein. Die auffallend starken Reaktionen auf Reize aller Art auch während der Hauptwirkungszeit (10 - 40 Min.) waren aber verzögert und desorientiert. - Die Unterbindung der durch das Dextromoramid bedingten Unruhe macht wohl notgedrungen auch eine Ausschaltung der Ansprechbarkeit notwendig, was durch eine stärkere Neuroplegie (höhere Combelendosis) dann für die Dauer der Dextromoramidwirkung erzielt werden kann, wie sich in den folgenden Versuchen gezeigt hat.

Versuch VIII: Spaniel, weibl., 4 1/2 J., 20 kg
Combelen: 0,1 ml/kg
Dextrom.: 0,25 mg/kg

Versuch IX: Schäferhundbastard, (vgl. I und II)
Combelen: 0,1 ml/kg
Dextrom.: 0,3 mg/kg

Versuch X: Schäferhund, männl., 1 J., 30 kg
Combelen: 0,1 ml/kg
Dextrom.: 0,33 mg/kg, Inj. 20 Min. nach Combelen

In diesem Dosierungsbereich ist es möglich, mit Hilfe der Kombination Combelen-Dextromoramid - beides gleichzeitig in der Mischspritze oder auch Combelen zur Prämedikation vor Dextromoramid injiziert - einen reflexarmen Zustand der Neuroplegie und Analgesie herzustellen, in dem die Tiere für mindestens 20 Min. diagnostischen und therapeutischen Eingriffen unterworfen werden können. Die Ausschaltung der Ansprechbarkeit wird - völlig exzitationslos - nach 5 Min. deutlich und ist nach 10 Min. vollständig. Die Hunde sacken in sich zusammen oder legen sich selbst nieder und schlafen dann ein. Wird Combelen zunächst allein injiziert, tritt dieser Effekt nach der Dextromoramidgabe ein. - Auch hier ist während der ersten 5 Min. die Atmung meist hechelnd und normalisiert sich dann auf 16 - 20 Atemzüge/Min. Die Tiere verharren für 30 - 40 Min. entspannt schlafend in der Seitenlage, wobei die Reflexe nur schwach vorhanden sind (Kopf, Zehen) (vgl. Diagramm). An Rumpf und Bauchwand wird auch die höchste Reizstufe E10 toleriert. Beim Einblasen ins Ohr oder bei elektrischer Reizung erfolgt nur eine unkoordinierte Kopfbewegung. Die individuell verschiedene Reaktionslage mag bewirken, daß mitunter nur beim ersten Reiz eine Reaktion erfolgt und danach nicht mehr, während andererseits durch wiederholte Reize die Tiere noch zu "erwecken" sind. Außer diesem Reaktionsmerkmalen deuten Ptosis, starker Nickhautvorfall (1/3 den Bulbus bedeckend) und der nach unten rotierte Bulbus auf eine tiefe Toleranz hin (III/1). Die Ansprechbarkeit kehrt nach 50 - 60 Min. zurück. Es folgt ein 2 - 4stündiger Nachschlaf mit stark kenntlicher Sedierung. Eine allgemeine Dämpfung überdauert noch den ganzen Tag. Die Atmung war in der ersten Stunde flach mit 16 - 20 Atemzügen/Min. (Bei X 24 - 36) Eine deutliche Kreislaufbelastung war nicht zu beobachten. Die Pulsfrequenz betrug 76 - 84, im Versuch X 120 - 160.

4. Teil

Versuch XI: Schäferhundbastard, (vgl. I und II)
Combelen: 0,1 ml/kg = 1 mg/kg
Dextrom.: 0,75 mg/kg

Versuch XII: Schäferhundbastard (vgl. III)
Combelen: 0,1 ml/kg = 1 mg/kg
Dextrom.: 1,0 mg/kg

Versuch XIII: Schnauer, männl., ca. 1 J., 13 kg
Combelen: 0,1 ml/kg = 1 mg/kg
Dextrom.: 1,4 mg/kg

Bei diesen Versuchen wurde Combelen jeweils 35 Min. vor Dextromoramid im. in 2 Depots, Dextromoramid dann langsam iv. nach Wirkung injiziert. Die Überschreitung der Dextromoramid-Dosis von 0,5 mg/kg löste noch während der Injektion starkte Exzitationen aus.
Die Tiere kratzten mit den Vorderextremitäten, der Rücken wurde durchgebogen, der Kopf in den Nacken geschlagen, (Episthotonus) besonders heftig während des sehr erschwerten Inspiriums ("Schnappatmung", teilweise Atemstillstand). Der Zustand dauerte etwa 10 Min. an. Die Lidspalten waren dabei nicht ganz geschlossen, der Nickhautvorfall gering, Miosis, Nystagmus. - Die Ansprechbarkeit kehrte nach etwa 1 1/2 Std. zurück, bei XIII erst nach fast 2 Std., nachdem vorher eine wie in den Versuchen VIII, IX und X beschriebene Toleranz eingetreten war. Auch das Reflexgeschehen glich dem der vorangegangenen Versuche. - Bei XII betrug die Pulsfrequenz 100 - 120, die Atemfrequenz 12 während der Wirkungszeit. Bei XI wurde die Pulsfrequenz auf 64, bei XIII sogar auf 40 gesenkt. Bis zum Zeitpunkt der Wiederansprechbarkeit stieg sie wieder auf 88 bzw. auf 120 an. Hier lag die Atemfrequenz zwischen 12 und 16. Die Temperatursenkung war in den Versuchen VIII - X nicht erheblicher als bei dem durch geringere Dosierung bewirkten Dämmerzustand. (I-VII) (Ø 2^{o}C in 1 - 2 Std.) (vgl. Tabelle V)

Tabelle IV

Combelen - Dextromoramid

Vers. Nr.	Gew. kg	Alter Jhr.	Combel. mg/kg	Dextrom. mg/kg	Ende der Toler. nach	Nach-schlafzeit	Bemerkungen
I	14	5	0,18	0,09		3 h	
II	14	5	0,18	0,18		3 h	
III	14	1,5	0,18	0,18		3 h	
IV	14	1,5	0,23	0,23		3 h	
V	14	5	0,25	0,25	40 Min.	2 h	
VI	14	1,5	0,25	0,25		3 h	
VII	14	1,5	0,5	0,25		3 h	
VIII	20	4,5	1,0	0,25		3 h 40'	"Toleranz"
IX	12	5	1,0	0,3	50-60 Min.	3 h	"
X	30	1	1,0	0,33		2 h 40'	"
XI	12	5	1,0	0,75	1 h 30'	4 h 45'	Exzitationen
XII	14	1,5	1,0	1,0	1 h 30'	4 h 30'	"
XIII	13	1	1,0	1,4	2 h	4 h	"

In den Fällen I - VII (außer V), in denen keine Toleranz zu verzeichnen war, betrug die Gesamtzeit der allgemeinen Dämpfung stets etwa 3 Std. Die Dauer der Dextromoramid-Wirkungszeit konnte dabei deutlich für 50 - 60 Min. erkannt werden.

Tabelle V

Combelen - Dextromoramid

Vers. Nr.	Pulsfrequenz vor	während d.Wirk.-Zt.	Atemfrequ. vor	während	Temp.-Abfall von	bis	Temp.-diff. °C	Zeit bis Temp.-Min.	Temp. am Ende d.Nachschlafes °C
I	100	80	16	16	38,6	37,3	1,3	1 h	37,8
II	80	80	20	16	38,5	36,2	2,3	1 h 50'	37,6
III	120	100	16	16	39,3	36,5	2,8	45'	37,9
IV	120	60	20	20	39,0	36,5	2,5	1 h	37,7
V	100	80	20	16	38,3	36,5	1,8	1 h 10'	37,7
VI	100	80	20	16	38,8	36,7	2,1	1 h 15'	38,0
VII	92	76	16	16	39,0	36,5	2,5	1 h	38,1
VIII	80	84	16	16	39,3	37,0	2,3	1 h 20'	37,9
IX	120	84	16	16	38,0	37,0	1,0	2 h	37,8
X	120	140	16	30	39,2	36,2	2,6	2 h	37,0
XI	96	64	16	16	38,0	35,9	2,1	2 h	36,7
XII	100	100	16	12	38,2	34,5	3,7	2 h 30'	36,0
XIII	100	40	20	12	39,0	36,2	2,8	2 h 45'	37,8

PROTHIPENDYL IN KOMBINATION MIT DEXTROMORAMID

Die Applikation der Substanzen erfolgte meistens durch intramuskuläre Injektion in der Mischspritze (2 Depots). In den Versuchen V und VI wurde Dextromoramid 10 Min., in den Versuchen XIV und XV 20 Min. später als Prothipendyl im. injiziert. In den Fällen XVI-XX erfolgte die Dextromoramid-Injektion 25-30 Min. später als die intramuskuläre Prothipendylgabe langsam intravenös.

1. Teil

Versuch I: Schäferhundbastard, weibl., ca. 5 Jahre, 14 kg
Prothipendyl: 8 mg/Hd. = 0,6 mg/kg
Dextromoramid: 3 mg/Hd. = 0,2 mg/kg

Versuch II: Schäferhundbastard, weibl., ca. 1 1/2 Jahre, 14 kg
Prothipendyl: wie Versuch I
Dextromoramid: wie Versuch I

Diese sehr niedrigen Dosen lassen schon eine eindeutige Wirkung erkennen: Aus einer etwa 5 Mnn. dauernden, von häufigem Winseln begleiteten Anlaufszeit gehen die Tiere nach 10 Min. in einen "Dämmerzustand" über, der durch Einnahme der Bauch- oder Seitenlage mit relativ geringgradigem Nickhautvorfall, Ptosis, und "hängender Zunge" gekennzeichnet ist. Die allgemeine Entspannung der Bauchdecken und Extremitäten vor allem bei Seitenlage der Tiere ist für 20 Min. überzeugend. Akustische und elektrische Reize (El) werden regelmäßig durch Kratzen mit den Vorderpfoten und mit Aufstehversuchen beantwortet und haben mitunter längeranhaltende Unruhestadien zur Folge. Das Tier des Versuches II konnte während der gesamten, 50 Min. andauernden Hauptwirkungszeit laufen. Es zeigte im ganzen auch durchwegs große Unruhe. Defäkation erfolgte mehrmals während der Beobachtungszeit. - Nach insgesamt 2 1/2 Std. war die Dämpfung abgeklungen. Das Nachlassen der Dextromoramidwirkung machte sich hier wie in der vorangegangenen Versuchsreihe deutlich nach 50 - 60 Min. bemerkbar. - Puls- und Atemfrequenz, die keine Besonderheiten aufwiesen, bewegten sich zwischen 60 und 76 bzw. 16 und 20.

Versuch III: Schäferhundbastard, weibl., (vgl. Versuch II)
Prothipendyl: 24 mg/Hd. - 1,7 mg/kg
Dextromoramid: 3,5 mg/Hd. - 0,25 mg/kg

Versuch IV: Schäferhundbastard, (vgl. Versuch I)
Prothipendyl: 2,5 mg/kg
Dextromoramid: 0,25 mg/kg

Beide Hunde - die gleichen der ersten beiden Versuche - sind unter der Einwirkung dieser stärkeren lytischen Mischung deutlich intensiver beeindruckt als in den Versuchen I und II. Nach dem vollen Wirkungseintritt (5 - 10 Min. postinj.) wird für 25 Min. fast ununterbrochen die Bauchlage mit gestreckten Hinterextremitäten oder auch die Seitenlage beibehalten. Volles "Bewußtsein" erscheint in diesem Dämmerschlaf zweifelhaft. Akustische und elektrische Reize (El) werden stets, wenn auch verzögert, wahrgenommen. Die Tiere versuchen dann wegzukriechen oder laufen sogar, häufig in den Sprunggelenken einknickend, davon, um sich sofort wieder müde niederzulegen. Nach 1 Std. läßt auch hier die Dextromoramid-Wirkung nach, nach einer weiteren Stunde die allgemeine Somnolenz. Nach 3 Std. erscheint der Normalzustand wieder erreicht. - Die Pulsfrequenz betrug 48 - 64 während der ersten halben Stunde (Versuch III) und stieg dann auf 100; im Versuch IV lag sie gleichmäßig bei 80 - 88, die Atemfrequenz in beiden Fällen bei 16 - 20. Bei beiden Tieren wurde in den Versuchen V und VI die Wirkung dieser Kombination erprobt, indem 2,5 mg/kg Prothipendyl im. und 10 Min. später 0,2 mg/kg Dextromoramid im. injiziert wurden. Die Wirkung war grundsätzlich die gleiche wie die in den Versuchen III und IV: Die Tiere befanden sich in einem Dämmerschlaf in Bauch- und Seitenlage, bei Geräuschen oder elektrischer Reizung (El) aufschreckend. - Bei VI (vgl. IV) bestand große motorische Unruhe (Kratzen, Winseln, Umherlaufen) während der ganzen Wirkungszeit im Vordergrund. Puls- (80 - 100) und Atemfrequenz (16 - 20) sowie deren Qualität ergaben keine Besonderheiten. - Defäkation erfolgte nach 45 (V) und 15 (VI) Min.

2. Teil

Versuch VII: Schäferhund, weibl., ca. 4 1/2 Jahre, 32 kg (ruhig, gutmütig)
Prothipendyl: 4 mg/kg
Dextromoramid: 0,25 mg/kg

Versuch VIII: Schäferhundbastard (vgl. II) 14 kg
Prothipendyl: 4 mg/kg
Dextromoramid: 0,25 mg/kg

Versuch IX: Schäferhundbastard, gleich dem vorigen Versuch
Prothipendyl: 8 mg/kg
Dextromoramid: 0,25 mg/kg

Der Wirkungseintritt erfolgt hier schon nach 1 - 2 Min., äußerlich deutlich erkennbar. Die Tiere legen sich gleich nieder oder sacken meist zuerst in der Hinterhand ein. Nach 5 - 10 Min. wird die Ansprechbarkeit ausgeschaltet, Seitenlage. Der Lidspalt ist dabei meist ganz geschlossen, der Lidreflex noch vorhanden, die Pupillen sind eng, der Bulbus rotiert nach unten, die Mundschleimhaut trocknet schnell ab und die Zunge hängt trocken zur Mundspalte heraus. Der absolute Höhepunkt diese Zustandes ist nach 15 Min. erreicht. - Die Masseteren sind nicht immer völlig entspannt, Manipulationen in der Mundhöhle aber gut möglich.

Die Schäferhündin (VII) zeigte bei Eingreifen in die Ohrmuschel keine Reaktion, bei Einblasen ins Ohr und bei elektrischer Reizung (E1) am Ohr und an den Zehen zunächst unverzögerte, danach keine Reflexe mehr. Bei Reizstärken von E3 - E7 wurde schließlich unverzögerte Abwehr durch teilweises Aufrichten des Vorderkörpers ausgelöst, während am Rumpf erst durch E9 unverzögerte, gezielte Abwehr erreicht werden konnte. Letztenendes wurde aber auch der stärkste Reiz E10 geduldet, was auf erhebliche Dämpfung und Analgesie schließen läßt. Nach diesen Störungen versank das Tier sofort wieder in tiefen Schlaf, in dem harte Berührungen (Beklopfen des Körpers etc.) nur oberflächlich durch desorientiertes Kopfheben registriert wurden. - Die sensiblere Hündin der Versuche VIII und IX ließ in den gleichen Zeitabschnitten die etwa gleiche Wirkung erkennen. Die nach 15 Min. zu registrierende Ausschaltung der Ansprechbarkeit kehrte wie bei VII 60 Min. postinj. zurück. Die Reizschwelle lag allgemein wie erwartet bedeutend tiefer (E1). Trotzdem kann die Dämpfung und Analgesie als gut bezeichnet werden. Sie ist ausreichend zur Durchführung leichter Eingriffe.

Der Toleranz folgte eine 2 - 3stündige Nachschlafphase, deren erster, 1stündiger Teil noch recht tief war (Seitenlage). In der Folgezeit "dösten" die Tiere noch für ca. 2 Std. vor sich hin. Hechelnde Atmung bei Wirkungseintritt war hier nicht vorhanden. Die Atmung war flach, die Atemfrequenz betrug 16 - 24. - Die mitunter für einige Minuten, meist nach Eintritt des Wirkungsmaximums zu beobachtende Verstärkung des Herzspitzen-

stoßes, die nicht mit einer Tachykardie oder anormalen Pulsqualität einherging, ließ keinen Schluß auf eine erhebliche Kreislaufbelastung zu. - Die Pulsfrequenz lag zwischen 88 und 100 (VII) bzw. 100 und 120 (VIII; IX). Bemerkenswert war bei dem Schäferhundbastard nach Beendigung der Toleranz ein Zustand "bleierner Schwere", während dem das Tier minutenlang unbeweglich dastand. Ursache dafür könnte die Einwirkung der Substanzen auf die extrapyramidalen bzw. subcorticalen Funktionssysteme sein.
Die Blutdruckmessung bei VIII ergab die Werte 90/50 (Riva-Rocci).

3. Teil

Versuch X: Wolfsspitz, männl., ca. 1 1/2 Jahre, 18 kg
Prothipendyl: 6 mg/kg
Dextromoramid: 0,3 mg/kg
Mischspritze im.

Versuch XI: Schäferhundbastard (vgl. II)
Prothipendyl: 12 mg/kg
Dextromoramid: 0,3 mg/kg
Mischspritze im.

Versuch XII: Schäferhund, männl., 1 1/4 Jahre, 30 kg
Prothipendyl: 8 mg/kg
Dextromoramid: 0,4 mg/kg
Mischspritze im.

Versuch XIII: Boxer, weibl., ca. 5 Jahre, 23 kg
Prothipendyl: 8 mg/kg
Dextromoramid: 0,4 mg/kg

Versuch XIV: Schäferhund, männl., 1 1/4 Jahre, 30 kg (vgl. XII)
Prothipendyl: 8 mg/kg Proth. 20 Min. vor Dextr. (im)
Dextromoramid: 0,4 mg/kg (iv.)

Dieser Versuch wurde mit gleich gutem Ergebnis einmal wiederholt. (Prothipendyl iv., Dextromoramid im.)

Versuch XV: Schäferhundbastard (vgl. XII)
Prothipendyl: 8 mg/kg
Dextromoramid: 0,4 mg/kg
Proth. 20 Min. vor Dextrom. (beides im.)

Die in diesem Teil aufgeführten Versuche haben den Dosierungsbereich erkennen lassen, in dessen Grenzen durch die Kombination der beiden Präparate eine relativ sichere Ruhigstellung der Tiere möglich ist. (Vers. XII-XV).

Nach der Injektion der Medikamente in der Mischspritze (XII) (XIII) bzw. nach der Dextromoramidinjektion mit Prämedikation durch Prothipendyl (XIV, XV) waren die Tiere wenige Minuten später exzitationslos in Seitenlage eingeschlafen. - Die Toleranz dauerte ca. 60 Min. an. Eingreifen bzw. Einblasen ins Ohr, Kneifen an den Zehen, derbe Handhabung und Manipulationen in der Mundhöhle bei relativ guter Entspannung der Kaumuskulatur wurden vollkommen reflexlos ertragen. Die Reflexerregbarkeit in diesem Zustand der Neuroplegie und Anästhesie war vor allem in der ersten halben Stunde noch geringer als die in den Versuchen des 2. Teils. Sie wurde mittels des Hochfrequenzgerätes gemessen und ist aus den Diagrammen zu ersehen. - Der etwa 1stündigen Toleranz folgte ein mindestens doppelt so langer Nachschlaf, während dem die Tiere leicht ansprechbar waren. Der Boxer war im Vergleich zu den anderen Hunden auch nach 5 Std. noch deutlich stärker beeindruckt. - Eine bei XII, XIV und XV vor allem während der ersten 30 Min. beobachtete Tachykardie (Pulsfrequenz 120 - 140) konnte nicht als folgenschwere Belastung des Organismus erkannt werden. - Die Atemfrequenz lag dabei zwischen 16 und 24. Bei dem Boxer (XIII) fiel dagegen während der ersten 2 Std. eine Bradykardie (Frequenz 44 - 48) mit einer Atemfrequenz von 12 auf. Danach erhöhten sich diese Werte auf 120 bzw. 16. Für den Schäferhundbastard (XV) und ähnlich temperamentvolle sensible Tiere, die auch bei hoher Dosierung noch relativ starke Reflexe während der Toleranz aufweisen, scheint die hier angewendete Medikation, d.h. die Prothipendylgabe ca. 20 Min. vor der Dextromoramidinjektion, die effektvollste zu sein. Starke mechanische, akustische und elektrische Reize lösten auch hier nur leichte Bewegungen mit den Vorderextremitäten oder mit dem Kopf aus.

Daß die Berücksichtigung der von der Rasse und individuellen Ausgangslage abhängigen Besonderheiten bei der Anwendung der Medikamente von Wichtigkeit ist, zeigen die Versuche X und XI. Die Reflexerregbarkeit blieb hier auffallend groß, außerdem fiel durch Hyperakusie bedingte Schreckhaftigkeit auf. Im Versuch XI waren für ca. 20 Min. nach der Applikation geringgradige Zuckungen, vornehmlich der Extremitäten, vorhanden, die als Exzitationen gedeutet werden könnten. Bei X erfolgte die Atmung kurz nach der Injektion sehr unregelmäßig und flach und setzte mitunter ganz aus ("Schnappatmung"), wodurch sich in den ersten 10 - 15 Min. zusammen mit ungleichmäßigem, weichem Puls mit einer Frequenz von 60 und dabei bestehender ängstlicher Unruhe kein angenehm sediertes Bild bot. Die Pulsfrequenz regulierte sich in beiden Fällen nach ca. 20 Min. für die folgenden 40 Min. auf 76 - 80 ein, die Atemfrequenz auf 16 - 20. Danach erhöhten sich die-

se Werte auf 80 - 100 bzw. 20 - 24. - Kurz vor dem Eintritt der Toleranz, deren Dauer sich etwa auch auf 50 - 60 Min. belief, sowie nach dem Erwachen zeigte der Wolfsspitz das schon bei VIII und IX beschriebene Bild gewisser Antriebsminderung ("Zwangsjacke") (Stocksteifes Stehen auf einem Fleck, starrer Blick ins Leere).

Die gleichen, bei dem Wolfsspitz beobachteten Erscheinungen der Dyspnoe mit exzitationsartiger Unruhe, aber einer Pulsfrequenz von 140 (P. durus), wurde bei einem ca. 1 1/2 jährigen, 11 kg schweren Bastard (in schlechtem Ernährungszustand) beobachtet. Die Dextromoramidinjektion erfolgte hier erst, nachdem die Prothipendylwirkung nach 20 Min. schon ihren Höhepunkt erreicht hatte.

Zur Milderung der starken initialen Wirkung des Dextromoramids, auf die vornehmlich die erwähnten, vor allem Atemdepression und Unruhe betreffenden Nebenerscheinungen zusammen mit der Potenzierung durch das Neurolepticum zurückzuführen sind, wurde die Dextromoramidflüssigkeit (13, 8 mg Dextromoramid-Tartrat á 1 ml) jeweils zur Hälfte mit Aqua bidestillata oder physiol. NaCl verdünnt. Der gute Erfolg zeigte sich in den Fällen der Versuchsreihe, die frei von derartigen Erscheinungen waren.

4. Teil

Versuch XVI: Schäferhundbastard (vgl. II)
Prothipendyl: 8 mg/kg
Dextromoramid: 0, 7 mg/kg

Der Versuch wurde wiederholt, Dextromoramid im. mit gleichem Ergebnis.

Versuch XVII: Schnauzer, männl., ca. 1 Jahr, 15 kg
Prothipendyl: 8 mg/kg
Dextromoramid: 1, 2 mg/kg im.

Versuch XVIII: Vorstehhund, Deutsch-Drahthaar, männl., ca. 2 Jahre, 26kg
Prothipendyl: 12 mg/kg
Dextromoramid: 1, 0 mg/kg

Versuch XIX: Schnauzer (vgl. XVII)
Prothipendyl: 16 mg/kg
Dextromoramid: 1,3 mg/kg

Versuch XX: Schnauzer (vgl. XVII)

Nach vorangegangener im.-Injektion von Prothipendyl wurde 25 - 30 Min. später Dextromoramid iv., bei der Wiederholung des Versuches XVI und bei XVII im. injiziert. Wie in der vorhergehenden Versuchsreihe Combelen-Dextromoramid zeigten sich auch hier aus dem entstandenen Ruhestadium heraus bei Überschreitung der Dextromoramid-Dosis von 0,5 mg/kg heftige Exzitationen, ca. 15 Min. lang, die schon näher beschrieben wurden. Danach folgte eine Toleranz, der ansteigenden Dosierung entsprechend für 60 (XVI), 70 (XVII), 80 - 90 (XIX, XVIII) und 130 Min. (XX), während der die Reflexerregbarkeit der im 3. Teil beschriebenen glich, desgleichen der Nachschlaf. Die Pulsfrequenz betrug 80 - 100 während der Dextromoramid-Wirkungszeit und stieg während des Nachschlafes auf 100 - 120. - Die Atmung regulierte sich nach der anfänglichen Dyspnoe auf 12 - 16 Atemzüge/Min. ein.

Tabelle VI

Prothipendyl - Dextromoramid

Vers. Nr.	Gew. kg	Alter Jhr.	Proth. mg/kg	Dextrom. mg/kg	Ende der Toler. nach	Nachschlaf-zeit	Bemerkungen
I	14	5	0, 6	0, 2			
II	14	2	0, 6	0, 2			
III	14	2	1, 7	0, 25		Ø 2stündige, allgemeine	
IV	14	5	2, 5	0, 25		Dämpfungszeit (I-VI).	
V	14	5	2, 5	0, 2		"Toleranz" lag nicht vor!	
VI	14	2	2, 5	0, 2			
VII	32	4, 5	4, 0	0, 25			Toleranz
VIII	14	2	4, 0	0, 25	1 h	2 h 30'	"
IX	14	2	8, 0	0, 25			"
X	18	1, 5	6, 0	0, 3	50'	2 h	Toleranz
XI	15	2, 5	12, 0	0, 3	1 h	2 h 30'	"
XII	30	1, 25	8, 0	0, 4	45'	1 h 45'	"
XIII	23	5	8, 0	0, 4	1 h 10'	2 h 30'	"
XIV	30	1, 25	8, 0	0, 4	1 h	2 h	"
XV	15	2, 5	8, 0	0, 4	55'	2 h 20'	"
XVI	13	1, 5	8, 0	0, 7	1 h	2 h	Exzitationen
XVII	15	1	8, 0	1, 2	1 h 10'	2 h 15'	"
XVIII	26	2	12, 0	1, 0	1 h 30'	2 h 20'	"
XIX	15	1	16, 0	1, 3	1 h 30'	2 h 15'	"
XX	15	1	8, 0	2, 0	2 h 10'	3 h	"

Tabelle VII

Prothipendyl - Dextromoramid

Vers. Nr.	Pulsfrequ. vor während der Wirk.-Zt.		Atemfrequ. vor während		Temp.-Abfall von °C	bis	Temp.-diff. °C	Zeit bis Temp.-Min.	Temp. am Ende des Nachschlafes (bzw. Ende d. allg. Dämpfung)
I	100	70	16	16	38,5	36,1	2,4	1 h	37,3
II	100	70	16	20	38,7	37,0	1,7	1 h	37,3
III	100	60	16	20	38,7	37,5	1,2	1 h	37,5
IV	92	84	16	16	38,5	37,0	1,5	1 h 20'	37,6
V	96	84	16	20	38,5	37,0	1,5	1 h 10'	37,4
VI	80	84	16	12-16	38,3	37,0	1,3	1 h	37,2
VII	100	90	20	36	38,6	36,0	2,6	3 h 30'	36,0
VIII	80	100	16	20	38,5	36,3	2,2	2 h	37,3
IX	110	110	24	24	38,5	36,3	2,2	1 h 30'	37,3
X	96	80	20	20	39,1	38,0	1,1	1 h 20'	38,2
XI	100	80	20	16	38,0	35,2	2,8	1 h	36,8
XII	100	140	16	24	38,3	35,5	2,8	2 h	36,4
XIII	96	48	16	12	38,3	34,0	4,3	2 h 45'	34,3
XIV	112	140-160	20	24	38,6	36,6	2,0	1 h 45'	37,3
XV	120	140	Hecheln	16	39,1	35,6	3,5	2 h	36,2
XVI	100	80	16	14	38,6	36,9	1,7	1 h 45'	37,2
XVII	120	100	16	20	39,1	36,5	2,6	1 h 30'	36,7
XVIII	88	88	16	16	38,0	34,0	4,0	3 h	34,2
XIX	100	84	Hecheln	14	39,1	37,2	1,9	2 h 30'	37,5
XX	108	80	16	12	39,2	36,4	2,8	2 h 40'	37,7

CHLORPROTHIXEN IN KOMBINATION MIT DEXTROMORAMID

Bei der Kombination von Chlorprothixen mit Dextromoramid konnte auf die Erfahrungen, die in den vorangegangenen Versuchsreihen gesammelt worden waren, zurückgegriffen werden, weshalb hier auf die Verwendung sehr geringer und sehr hoher Dosen verzichtet wurde.

Chlorprothixen peroral (Dragees á 5 mg)

Versuch I: Schäferhund, männl., 1 1/2 J., 30 kg
Chlorprothixen: 5 mg/kg p.o.
Dextromoramid: 0,3 mg/kg im. nach 70 Min.

Versuch II: Schäferhundbastard, weiblich, 5 1/2 J., 11 kg
Chlorprothixen: 5 mg/kg p.o.
Dextromoramid: 0,33 mg/kg im. nach 45 Min.

Versuch III: Boxer, weibl., ca. 5 Jahre, 23 kg
Chlorprothixen: 5 mg/kg p.o.
Dextromoramid: 0,3 mg/kg im. nach 70 Min.

Die zunächst nur leichte Somnolenz, nach 30 Min., bei dem Schäferhund erst nach 50 - 60 Min. deutlicherwerdend, läßt wegen der noch bestehenden Lebhaftigkeit der Tiere nicht die tatsächlich nachhaltige Wirkung des Chlorprothixen vermuten, die sich aber in der überzeugenden Potenzierung auf das nach 45 Min., im Versuch I erst nach 70 Min. injizierte (im.) Dextromoramid zeigt: Die Tiere schliefen nach wenigen Minuten ein. Prolaps des 3. Augenlides, Ptosis, der Bulbus rotiert nach unten, die Mundschleimhaut wird trocken, die Zunge hängt. Ruhig ging das Einschlafen nur bei dem Boxer vonstatten, bei den anderen beiden Hunden fiel Unruhe (motorische) und leises Winseln, auch wiederholt während der nach 10 Min. manifest gewordenen Toleranz, vor allem nach Reizung oder sonstiger Störung, auf, was sich nach Abklingen der Dextromoramidwirkung (ca. 60 Min.) noch verstärkte und erst am Ende der Chlorprothixen-Wirkungszeit (nach ca. 3 Std.) ganz aufhörte. Außer dieser ungefährlichen Nebenwirkung wurden keine Nachteile bemerkt. Die Handhabung der Tiere war nach Belieben gut möglich. Auf Einblasen ins Ohr und laute Geräusche erfolgten Kopfbewegungen. Völlige

Entspannung der Masseteren bestand nicht. Bei II waren die Reflexe auf E1 verzögert, bei III erfolgte trotz sehr tief erscheinender Toleranz auf E1 Sofortreaktion. Im Versuch I lag die Reizschwelle höher: Einblasen ins Ohr löste keine Reaktion aus. Erst die Reizstufe E7 (an Kopf und Zehen) wurde mit Kopfheben beantwortet. - Der Lidreflex blieb stets erhalten. Nach den Reizversuchen bestand dann allgemein leichtere Ansprechbarkeit. - Die Toleranz dauerte 60 (I), 80 (II) bzw. 120 (III) Min. - 15 (Boxer 30) Min. nach dem Erwachen erhoben sich die Tiere zum ersten Mal, legten sich aber bald wieder nieder. Es folgte ein 2 - 3stündiger Nachschlaf, der bei II durch ausgeprägte Unruhe verdeckt wurde.
Kreislauf und Atmung waren in keiner Weise belastet. Die Pulsfrequenz fiel von 100 vor dem Versuch auf 80 während des Versuches, bei dem Boxer von 120 auf 40 - 50 (rassebedingt). - Die Atemfrequenz betrug 16 - 20 bzw. 12 (III).

Versuch IV: Schäferhund (vgl. I)
Chlorprothixen: 2,5 mg/kg im.
Dextromoramid: 0,3 mg/kg im. nach 45 Min.

Versuch V: Schäferhundbastard, weibl., ca. 2 1/2 Jahre, 13 kg
Chlorprothixen: 5,0 mg/kg im.
Dextromoramid: 0,3 mg/kg im. nach 45 Min.

Versuch VI: Schäferhund, weibl., 4 1/2 Jahre, 30 kg
Chlorprothixen: 2,5 mg/kg
Dextromoramid: 0,3 mg/kg
Mischspritze, 2 Depots im.

Drei weitere Versuche dieser Art, bei denen das Chlorprothixen in den Ampullen á 2 ml, 30 mg Wirkstoff enthaltend, Verwendung fand, zeitigten gute Ergebnisse. Dextromoramid wurde 45 Min. später (IV, V) bzw. mit Chlorprothixen zusammen in der Mischspritze (VI) injiziert. - Anfangs trat für mehrere Minuten Hecheln auf. Die nach 5 - 10 Min. verlorengegangene Ansprechbarkeit kehrte nach 80 Min. zurück, was an der Reaktion auf Anruf durch kurzes Kopfheben und Umblicken kenntlich wurde. Während der Toleranz schliefen die Tiere fest: Einblasen ins Ohr ergab nicht immer eine Reaktion (IV, VI). E10 löste am Kopf und Rumpf ungezielte, verzögerte Bewegungen aus (IV), die nach mehrmaliger Wiederholung des Reizes schon bei E3 verzögert, gezielt und bei E6 heftig und gezielt beantwortet wurden. "Erwecken" ist in diesem Sinne also möglich, wenngleich danach auch wieder Reize von der Stärke E10 ertragen werden. - Während des 2 1/2 (IV) bzw. 1 3/4 Std. (V) dauernden Nachschlafes bewirkten elektrische Reize durch die

starke Lethargie auch nur verzögerte Reaktionen (Rumpf bei IV bis E5, bei V bis E2). Auffallend war die, auf den Nachschlaf folgende, den ganzen Tag über anhaltende Dämpfung. Erst am nächsten Tag schienen die Tiere wieder ganz die Ausgangslage erreicht zu haben. - Außer kurz nach der Dextromoramid-Injektion bei IV und VI beobachtetem "Herzklopfen", das sich durch auffallend starken Herzspitzenstoß (Pulsfrequenz 140 bei IV) für einige Minuten zeigte - bei VI zusammen mit einer Vertiefung der Atmung (Frequenz 20, Puls 132) - und ca. 20 Min. anhielt, aber nicht den Eindruck einer besorgniserregenden Kreislaufbelastung machte, wurden keine Besonderheiten beobachtet. Bei der Vergrößerung der Atemamplitude (VI) (Atemvertiefung) kann es sich um eine regulationsbedingte, kompensatorische Erscheinung zur Erhaltung des Atemminutenvolumens handeln, die durch die Einwirkung des Dextromoramid auf das Atemzentrum bedingt wird. (David u. Deligne) (6). Der Schäferhundbastard (V) hatte eine Pulsfrequenz von 80 - 100. - Deutliche Reflexe wurden bei VI ausgelöst: durch erstmaligen Reiz (E1) an Ohr, Zehen, Rumpf, danach durch E9 am Rumpf, E8 an den Zehen, E5 am Ohr.

Tabelle VIII

Chlorprothixen - Dextromorid

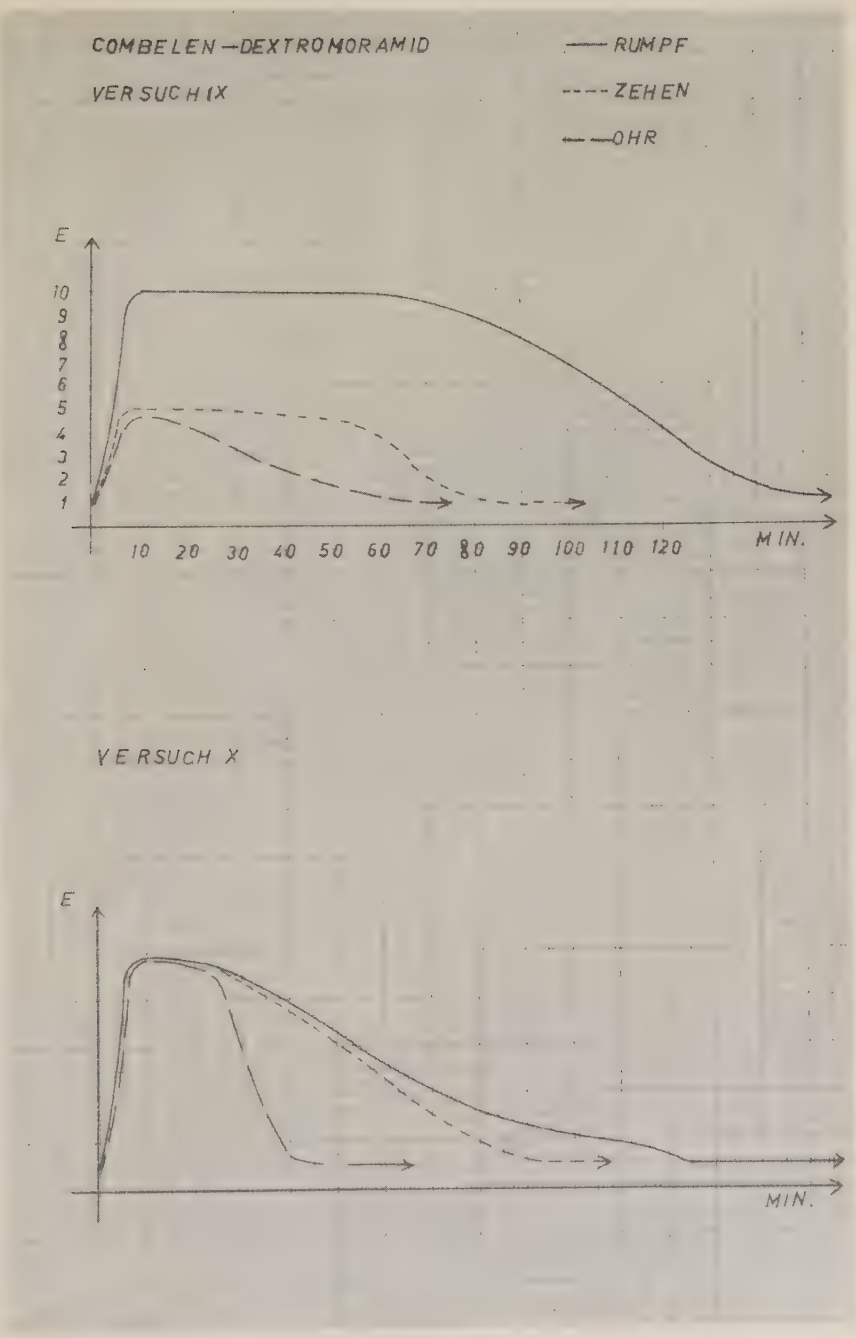
Vers. Nr.	Gew. kg	Alter Jhr.	Chlorpr. mg/kg	Dextrom. mg/kg	Ende der Toler. nach	Nachschlaf-zeit	Bemerkungen
I	30	1,5	5 p.o.	0,3	1 h 10'	2 h 30'	D. 70 min. nach Chl.
II	11	5,5	5 p.o.	0,33	1 h	ca. 2 h	große Unruhe während des Nachschlafes
III	23	5,5	5 p.o.	0,3	2 h	2 h 30'	D. 45 Min. nach Chl.
IV	30	1,5	2,5 im.	0,3	1 h 15'	2 h 30'	"
V	13	2,5	5 im.	0,3	1 h 20'	1 h 45'	"
VI	30	4,5	2,5	0,3	1 h 30'	2 h 40'	Mischspritze im.

Tabelle IX

Chlorprothixen - Dextromoramid

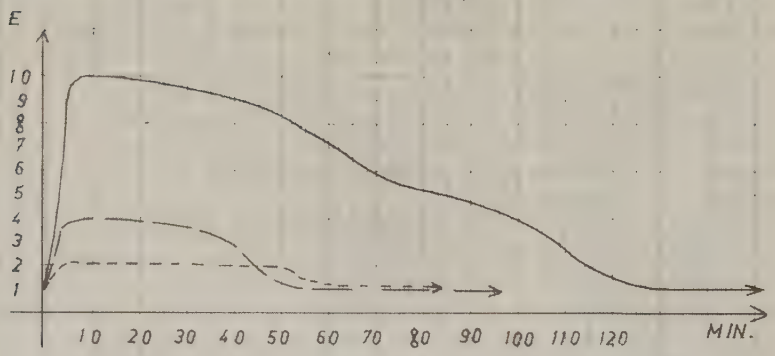
Vers. Nr.	Pulsfrequ. vor	Pulsfrequ. während d.Wirk-Zt.	Atemfrequ. vor	Atemfrequ. während	Temp.-Abfall von °C	Temp.-Abfall bis °C	Temp.-Diff. °C	Zeit bis Temp.-Min.	Temp.am Ende d.Nachschlafes
I	100	80	16	16	39,2	36,6	2, 6	2 h	37, 7
II	100	76	16	20	39,0	36,0	3, 0	2 h	36, 4
III	120	48	16	12	38,6	34,8	3, 8	3 h	35, 5
IV	96	120	20	24	39,1	36,2	2, 9	3 h 30'	36, 3
V	96	88	Hecheln	14	38,3	35,5	3, 3	1 h 30'	36, 3
VI	92	132	16	20	38,3	36,0	2, 3	3 h 30'	36, 5

In den folgenden Diagrammen soll der Verlauf der Reizeffekte für die Dauer der Wirkungszeit bei der Anwendung der Präparatkombinationen Combelen - Dextromoramid (Versuch IX und X), Prothipendyl - Dextromoramid (Versuche XIII und XIV) Prothipendyl - Dextromoramid (Versuche V und VI) an einigen Beispielen deutlich gemacht werden, wobei "E", die durch den Hochfrequenzstrom bewirkte Reizstufe, auf der Ordinate, der zeitliche Verlauf der Reizwirkung auf der Abszisse abgetragen wurden.

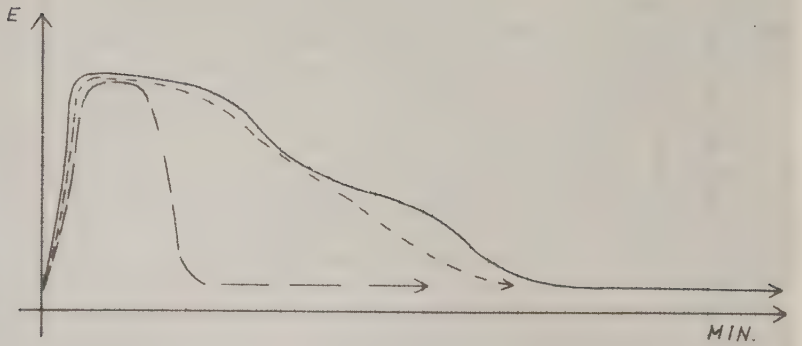

COMBELEN—DEXTROMORAMID
VERSUCH IX
RUMPF
ZEHEN
OHR
E
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120
MIN.
VERSUCH X
E
MIN.

PROTHIPENDYL–DEXTROMORAMID

VERSUCH XIII

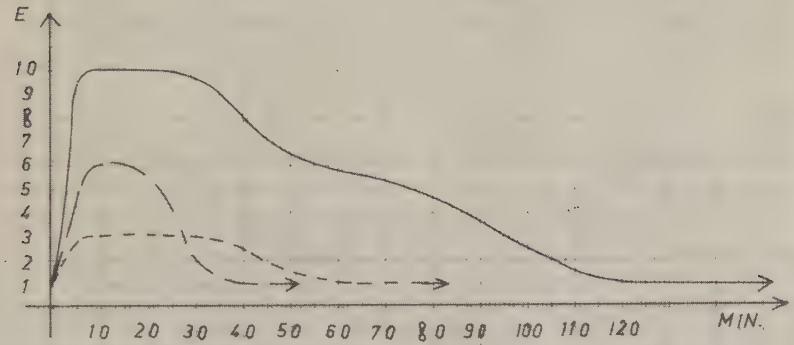


VERSUCH XIV

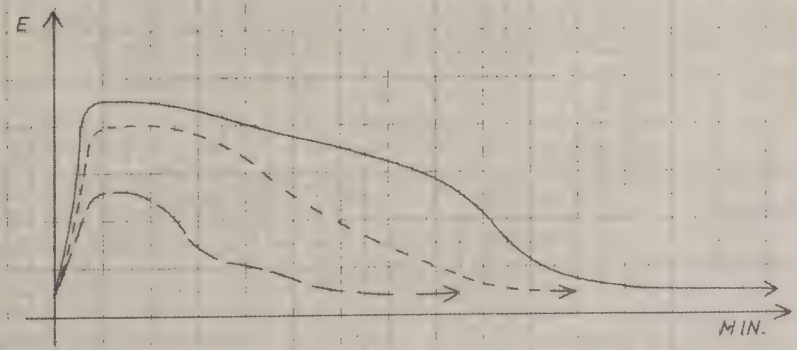


CHLORPROTHIXEN–DEXTROMORAMID

VERSUCH V



VERSUCH VI



ERFAHRUNGEN BEI KATZEN

3 mg Dextromoramid, einer Katze im. injiziert, bewirkten nach 1 - 2 Min. heftige, etwa 15 Min. andauernde Exzitationen. Unkontrollierte, überschießende Bewegungen mit senkrechtem Hochspringen im Käfig und Fauchen bei gestörtem Sensorium bestimmten das Bild.

Die relativ sehr hohe Dosis von 10 mg/kg Prothipendyl konnte zwar bei einem weiteren Versuch an einem anderen Tier diese morphinähnliche Wirkung des hier 25 Min. später injizierten Dextromoramid (1 mg/Katze) deutlich dämpfen, so daß die Exzitationen nicht so heftig waren, jedoch blieb die typische, durch Dextromoramid erzeugte Erregung, gleichsam in Zeitlupe ablaufend, bestehen. Die zweimalige Nachinjektion von jeweils 1 mg Dextromoramid in Intervallen von 30 Min. verstärkten diese Unruhe nicht, die ca. 35 Min. nach der letzten Gabe nachließ. Das "Bewußtsein" kehrte erst etwa 1 1/2 Std. nach der 1. Injektion zurück.

Prothipendyl allein, 4 mg/kg im. erzeugten bei 2 Katzen leichte Somnolenz mit deutlichem Nickhautvorfall wenige Minuten postinj. Meist lagen die Tiere ruhig und entspannt in Bauchlage, jederzeit ansprechbar. Die Umgänglichkeit erschien nicht leichter als im Normalzustand. - 10 mg/kg im. ließen eine schlagartig einsetzende Somnolenz schon nach 1 - 2 Min. erkennen mit erheblicher Ataxie. Erhöhte Angriffslust, vor allem gegenüber Artgenossen, fiel auf. 1 Std. postinj. trat größere Apathie ein. Insgesamt hielt die Wirkung 3 - 5 Std. an. Nachwirkungen überdauerten den ganzen Tag. Bei der 2. Gabe der Substanz am gleichen Tier (nach 4 Tagen) erschien die Somnolenz noch stärker. Teilweise wurde dabei sogar die Seitenlage eingenommen.

2,5 mg/kg Chlorprothixen (im.) hatten bei einer Katze prompt einsetzenden somnolenten Effekt. Nach 10 Min. schlief das Tier in Seitenlage. Aus diesem Zustand heraus, der 3 Std. unvermindert anhielt, war jederzeitige Weckbarkeit möglich. Die Zutraulichkeit schien nicht erhöht zu sein. Auch diese überzeugende Dämpfung, des Chlorprothixen, die jene von Prothipendyl wohl übertrifft, vermag die Dextromoramid-Erregung (2 mg/Katze im. nicht fraktioniert appliziert) nicht ganz zu beseitigen. Das Ergebnis ist gleich dem der Kombination Prothipendyl (10 mg/kg) - Dextromoramid.

Die Beobachtungen bezüglich der Itridalwirkung an Katzen fielen verschieden aus. Im ersten Falle (0,25 ml Itridal im.) glich der Effekt genau dem des Chlorprothixen (bei 2,5 mg/kg) (3-4stündige volle Wirkung, mehrstündige Nachwirkung), im 2. Fall traten wenige Minuten nach der Injektion (0,5 ml/Katze im.) Kaubewegungen mit starker Salivation auf, die nach etwa 10 Min. nachließen, bei geringfügiger Störung aber sofort zurückkehrten, so daß im ganzen keine befriedigende Sedierung resultierte. - Weitere Versuche erscheinen angezeigt.

DISKUSSION

Prothipendyl hat bei Hunden nach intramuskulärer Applikation deutlich sedierende Wirkung. Die Wirkung tritt bei mittlerer Dosierung (4 - 8 mg/kg) in 5 - 10 Min. ein, in höheren Dosen (12 - 20 mg/kg) (XIII, XIV) in 3 -5 Min. und beginnt nach ca. 1 1/2 Std. bzw. in der höheren Dosierung mitunter nach 2 - 3 Std. abzuklingen.
Sie zeigt sich durch Nickhautvorfall (ca. 1/3 des Bulbus bedeckend) und Ptosis an, was als teilweises okulopupilläres Syndrom (nach Horner), hervorgerufen durch Lähmung des vorderen (sympathischen) Halsganglion, aus dem die die Nickhaut und den oberen Heber des Augenlides innervierenden sympathischen Fasern kommen, gewertet werden kann. Veränderungen der Pupillenweite waren dabei nicht zu beobachten. Die Mundschleimhaut wurde trocken. - Meistens nahmen die Tiere die Bauchlage ein, ohne jedoch zu schlafen, weil eine Somnolenz nur bei stärkeren Dosen (XIII, XIV) oder bei prädisponierten Tieren oder Rassen (IV) vorhanden ist, die in diesen Fällen dann auch länger anhält. Allgemein sind die kleineren, jüngeren Tiere schwächer sedativ beeindruckt gewesen als größere und ältere. Ataxie wurde ab 8 mg/kg meist beobachtet.
Die Ansprechbarkeit ist jederzeit so weitgehend erhalten, daß die Tiere, wenn sie abgelenkt werden, einen völlig normalen Eindruck machen, abgesehen von nicht genau faßbaren Veränderungen im Gebaren, die sich etwa in besonderer Zutraulichkeit äußern und wohl in der psychischen Sphäre liegen, was dieses Medikament aus der Reihe der bisher bekannten Neuroplegica als "Psychosedativum" heraushebt.
In der Tiermedizin scheint diese spezifische, milde Wirkungsart für ein Sedativum nicht unbedingt geeignet zu sein, weil tatsächlich bissige oder unleidliche Tiere mit Dosen, die noch keine Nebenerscheinungen erkennen lassen, "psychisch" nicht sicher zu beeinflussen sind, wie die wenigen klinischen Versuche gezeigt haben, und weil die Wirkungsdauer der "Psychosedierung" bei im. Injektion mit ca. 3 - 4 Std. auch recht kurz ist, so daß häufig nachinjiziert werden müßte. Eindeutig beeindruckt sind die Tiere, wie erwähnt, überhaupt nur für ca. 1 1/2 Std. Die perorale Applikationsart wurde in diesem Zusammenhang nicht geübt.

Eine auffallende Verstärkung der Sedierung trat häufig ca. 30 - 40 Min. postinj. ein. Dies ist evtl. in Zusammenhang zu bringen mit den zuweilen bei Wirkungsbeginn einsetzenden Kreislaufreaktionen in Form kompensatorischer, durch die blutdrucksenkende (sympathikolytische) Wirkung des Pharmakons bedingter Tachykardien, unter denen die Tiere durch allgemein schlechte Sedierung während der ersten 1/2 Std. der Wirkungszeit (Unruhe, steife, unbewegliche Körperhaltung mehrere Min. lang) ihr Mißempfinden erkennen lassen (I, V, VI, VII, VIII, IX). - Deutlichere Tachykardien waren zu verzeichnen in den Versuchen I, IV, VIII, XIII (Frequenzerhöhung um 30 %). Die Atmung erschien nicht beeinflußt, lediglich bei V und VI trat für 5 Min. nach der Injektion Hecheln auf. - Diese für eine allgemeine Kreislauflabilität sprechenden Nebenerscheinungen zeigten sich besonders stark bei iv.-Injektionen (X, XI, XII). Sie waren öfter verbunden mit unkoordinierten Handlungen (Kauen, Scharren, Winseln) (I, VII, VIII, IX, X, XI, XII), die als "inverse Reaktionen" angesprochen werden können und auf gegenregulatorische Schwankungen zwischen Dämpfungs- und Erregungsvorgängen zurückzuführen sein sollen (Bente 1957, zit. nach Westhues u. Fritsch 1961) (84).
Die Temperatursenkung betrug im Mittel 0,4 - 1,5°C. Sie ist größer bei höheren Ausgangstemperaturen (39°C), außerdem individuell und rassebedingt verschieden (z.B.IV). Der Temperaturabfall erfolgt etwa innerhalb 1 - 2 Std., in der doppelten Zeit vollzeiht sich meist der Wiederanstieg, dessen Beginn sich trotz der geringgradigen Senkung fast regelmäßig durch das Einsetzen leichten, kleinschlägigen Muskeltremors anzeigt, womit das Wiedereinsetzen der vorher neuroplegisch blockierten Wärmeregulationsmechanismen kenntlich wird. Die therapeutische Breite von Prothipendyl ist groß. Auch die angewandten Höchstdosen erzeugten keine bedeutenderen Nebenerscheinungen als mitunter die mittleren Dosen.

Die in Form des "Itridal" vorliegende Kombination von Prothipendyl mit der Cyclohexenylaethylbarbitursäure eignet sich beim Hund nach den gemachten Erfahrungen zur Erzeugung eines tiefen, ca. 2 Std. andauernden Schlafzustandes, (III, IV, V), während dem die Reflexerregbarkeit erheblich herabgesetzt ist und dem ein etwa 3stündiger "Nachschlaf" folgt. Eine oberflächlicherer Ruhezustand nach Bedarf durch die hier angewandte "Dosierung nach Wirkung" leicht zu erreichen (I, II). Während der Injektion manchmal auftretende geringgradige Unruheerscheinungen sind wahrscheinlich barbituratbedingt und durch anfangs schnellere Injektion gut zu überwinden.

Kleinere Hunde (Terriergröße) bekamen etwa 1-2 ml, größere (Schäferhund, Boxer) 2-4 ml Itridal intravenös (Versuche I-V). Eine völlig reflexlose Toleranz ließ sich durch eine sehr hohe Dosis von 2,0 ml Itridal (4 mg/kg Prothipendyl + 15 mg/kg Cyclobarbital) bei einem 10 kg schweren Hund erzeugen, womit die von den Pharmakologen angegebene verträgliche Maximaldosis bestätigt zu sein scheint.

Durch Staupeencephalitis bedingte Unruhe und Krämpfe ließen sich lediglich für die Wirkungszeit des Medikamentes unterdrücken. - Epileptiforme Krämpfe traten für die Dauer der mehrtägigen Behandlungszeit nicht mehr auf, kehrten aber danach zurück (1). - Bei einem Fall mit tonisch-klonischen Krämpfen nicht genau bekannter Ursache war eine völlige Abstellung dieser Symptome durch eine einmalige Itridal-(Höchst)Dosis möglich. - Atem- und Pulsfrequenz sowie Blutdruckwerte erfuhren eine gleichmäßige Senkung, die auf barbituratbedingte Parasympathicusreizung zurückgeführt werden kann. - Die Temperatursenkung betrug 0,2 - 1,3°C. (Sie scheint von der individuellen Ausgangslage stark abhängig zu sein.)

Die Chlorprothixenwirkung unterscheidet sich von der des Prothipendyl durch ihre hervortretende, länger andauernde Somnolenz.

Der peroralen Applikation folgt sehr milde Sedierung und Somnolenz nach 40 - 50 Min. Die volle Wirkung hält nur eine Stunde deutlicher an. Das Abklingen des Effektes gestaltet sich kaum merklich. Nach 3 Std. ist der Zustand nicht mehr als gedämpft zu definieren. Atmung und Kreislauf bleiben unbeeinflußt. - Die im. Injektion bewirkt starke Somnolenz mit allen typischen Anzeichen schon nach wenigen Minuten für Ø 2 Std., von einem etwa 3stündigen Dämpfungszustand gefolgt. Bei den jungen Tieren der Versuche IV und V handelt es sich um Überdosierungen, worauf die starke Ataxie und wohl auch hier die Tachykardie zurückzuführen sind. Bei V waren noch für fast eine Woche merkliche, wohl extrapyramidal bedingte Bewegungsstörungen ("Klammergang") vorhanden. - Die sonst aufgetretenen Tachykardien (vgl. klin. Anwendung), die meist nicht während der Ruhelage der Tiere vorhanden waren, lassen auf eine Kreislauflabilität schließen, die wohl zentralnervöse gegenregulatorische Vorgänge zur Ursache hat. Der sedierende Effekt wird dadurch gestört. In den mit angenehmer Somnolenz verlaufenden Fällen (VI! VII) fiel diese Kreislaufaffektion nicht auf (Pulsfrequenz 90 - 120). Ein der Itridalwirkung sehr ähnlicher, mehrere Stunden andauernder Schlafzustand mit stark herabgesetzter Reflexerregbarkeit sowie bei Mittelwerten liegender Puls-

und Atemfrequenz (80 - 96 bzw. 12 - 16) konnte in einem Fall durch 6 mg/kg Chlorprothixen iv. erreicht werden (VIII). - (vgl. Stengel und Leutner (63)). Die Temperatursenkung in den vorliegenden Versuchen betrug 0,1 - 1,4°C. Sie erreichte nach 2 - 3 Std. ihr Maximum. Die mittlere Normaltemperatur (38,5°C) war nach 5 - 8 Std. wiedererlangt. - Bissige Tiere sind mit Chlorprothixen stärker als mit Prothipendyl zu dämpfen.
Auf Dextromoramid (5 mg/Hd. iv.) reagierten die Hunde durch motorische Unruhe, Winseln, Hyperakusie und die Unfähigkeit zu laufen, vor allem während der ersten halben Stunde nach der Injektion. Die Tiere waren meist schlecht entspannt. Die gesamte, mit diesen Erscheinungen verbundene Wirkung dauerte ca. 1 Std. Puls- und Atemfrequenz waren herabgesetzt, (Parasympathicusreizung) die Körpertemperatur wurde um etwa 2°C. gesenkt. Bis zur Wiedererlangung des Normalzustandes vergingen 2 Std. - Auf Katzen wirkte Dextromoramid erwartungsgemäß in der vom Morphin her bekannten Art erregend.

Die Kombination von Dextromoramid mit "Combelen" in der Mischspritze oder nach Vorgabe des Neuroplegicums (20 Min.) im. injiziert, kann schon in sehr niedriger Dosierung (0,18 - 0,25 mg/kg Combelen + 0,09 - 0,25 mg/kg Dextromoramid) (I - V) einen Dämmerschlaf bewirken, wobei das Gehvermögen weitgehend beeinträchtigt ist, Reflexerregbarkeit und Hyperakusie aber noch erheblich sind. Die neuroplegische Wirkung des Combelen scheint dabei in diesen kleineren Dosen schon stärker wirksam zu sein als entsprechende Dosen des Prothipendyl. Die Ausschaltung der Ansprechbarkeit für ca. 20 Min. konnte nur im Versuch V mit Sicherheit festgestellt werden. Die Verdoppelung des Combelendosis auf 0,7 ml/Hd. (0,5 mg/kg) brachte bei VII zwar erhebliche Desorientiertheit, vermochte aber die wohl dextromoramidbedingte Schreckhaftigkeit und motorische Unruhe bei dem sehr temperamentvollen Tier nicht zu dämpfen. - Erst die Standarddosis von 0,1 ml= 1 mg/kg Combelen bewirkte ohne Erhöhung des Dextromoramid-Anteils sowohl in der Mischspritze als auch unter Vorgabe des Combelen eine gute Toleranz, deren Tiefe, nach der Reflexerregbarkeit auf Grund der klassischen Einteilung der Narkosestadien nach Güdel beurteilt, etwa mit dem Stadium III/$_1$ angegeben werden kann. - Die Überschreitung der Dextromoramid-Dosis von 0,5 mg/kg hatte schon während der iv.-Injektion Exzitationen und starke Atemdepression zur Folge (für ca. 15 Min.). Eine weitere Erhöhung der Combelendosis schien danach nicht angezeigt zu sein.

Allgemein wurden einige Minuten andauerndes Hecheln kurz nach der Injektion sowie eine für die Wirkungszeit des Dextromoramid typische, nicht bedeutende Erniedrigung der Herzschlagfrequenz von 10 - 20 % registriert. Geringe Veränderungen der Atemfrequenz während der weiteren Wirkungszeit ließen, abgesehen von der durch die Überdosierung des Dextromoramid hervorgerufenen Atemdepression, keine Rückschlüsse zu. - Die Temperatursenkung war in den Versuchen VIII - X nicht erheblicher als bei dem durch geringere Dosierung bewirkten Dämmerzustand. (I-VII). Sie erfolgte innerhalb von 1 - 2 Std. um Ø 2°C.

Prothipendyl mit Dextromoramid, zusammen in der Mischspritze im. injiziert, hat sich gut in der Dosierung von 4 - 8 mg/kg Prothipendyl + 0,25 - 0,4 mg/kg Dextromoramid - unter Verdünnung der 13,8 mg Dextromoramidtartrat/ml enthaltenden Injektionsflüssigkeit um die Hälfte - zur Erzielung eines analgetischen Schlafes von ca. 1 Std. Dauer bewährt, dem eine 2 - 3stündige Nachschlafzeit folgt. Da Dextromoramid erfahrungsgemäß erst in sehr hohen Dosen (nach Bartel 2 mg/kg) einen analgetischen Dämmerschlaf bewirken kann, in dem die Tiere dann allerdings recht spastisch sind, hat sich die potenzierende Wirkung von Prothipendyl auf das Analgeticum als überzeugend erwiesen. So wird mit dem fünften Teil der von Martel angegebenen Dosis eine gute Toleranz ermöglicht, deren ca. 1stündige Dauer durch die Dextromoramidwirkung bestimmt wird. Auch hier liegt die Toleranztiefe etwa bei III/$_1$. - Geringere Dosen von etwa 2,5 mg/kg Prothipendyl + 0,2 bis 0,25 mg/kg Dextromoramid führen auch schon zu einem Dämmerschlaf, der aber nur 20 - 30 Min. anhält und in dem Unruhe, relativ leichte Reflexerregbarkeit und durch Hyperakusie bedingte Schreckhaftigkeit nicht sicher gedämpft sind (III, IV, V, VI, Stadium I/2-3). Die motorische Unfähigkeit ist aber auch hier schon erheblich. Geringere Dosen reichen für eine allgemeine Sedierung nicht aus. - Bei Erhöhung der Dextromoramiddosis über 0,5 mg/kg treten wie in der Versuchsreihe Combelen - Dextromoramid starke Exzitationen auf, die auch durch eine gleichzeitige Erhöhung der Prothipendyldosis über 8 mg/kg nicht unterbunden werden können. Außerdem ist die stets dabei zu beobachtende hochgradige, dextromoramidbedingte Atemdepression eine gefährliche Komplikation. Diese Nebenerscheinungen können nicht nur bei der iv. Injektion von Dextromoramid (wie im 4. Teil der Versuchsreihe geübt), sondern auch bei der im. Injektion eintreten (4. Teil, XVI, XVII), und erst nach deren Abklingen nach ca. 15 Min. tritt die ruhigere Toleranz ein. - Im Rahmen der nach diesen Erfahrungen zweckmäßigen Dosierung der Präparate hat sich gezeigt, daß bei jüngeren, temperamentvollen Tieren durch die höhere Dosis 8 mg/kg Prothipendyl + 0,4 mg/kg

Dextromoramid bzw. durch die Applikation des Neuroplegicums ca. 20 Min. vor der Dextromoramid-Gabe eine angenehme Sedierung erzielt werden kann (Versuch XV im Vergleich zu Versuch X und XI), sowie dies bei Schäferhunden (VII), auch Boxern etc. schon mit der niedrigeren Dosis (4 mg/kg Prothipendyl + 0,25 mg/kg Dextromoramid) möglich ist. Die Verdünnung der Dextromoramid-Injektionsflüssigkeit (13,8 mg Dextromoramidtartrat/ml) um 50 % durch Aqua bidestillata oder physiolog. NaCl erwies sich nach den Erfahrungen der Kombination Combelen-Dextromoramid im Sinne einer Milderung der initialen Effekte des Dextromoramid (Exzitationen, Atemdepression) als vorteilhaft.
Die Pulsfrequenz war mitunter (XII, XIV, XV) während der ersten 30 Min. erhöht, was als "kompensatorische Tachykardie" zur Auffüllung des durch Parasympathicusreizung dilatierten peripheren Gefäßsystems, einhergehend mit Blutdrucksenkung, gewertet werden kann. Die im übrigen registierte Verminderung der Herzschlagfrequenz betrug Ø 20 %. Die Temperatursenkung, die durch die während der Neuroplegie vorliegende Blockade der im Stammhirn lokalisierten Wärmeregulationsmechanismen und durch die allgemeine Ruhigstellung des Organismus für die Dauer von 1 - 2 Std. zustandekommen soll, betrug im Bereich der als optimal angesehenen Dosierung (VII - XV) Ø 2,5°C, in der geringeren Dosierung (III - VI) Ø 1,4°C, in der Überdosierung (XVI - XX) 2,6 °C. Das Temperaturminimum war meist 1 - 2 Std. nach der Dextromoramid-Injektion erreicht und bei Beendigung des Nachschlafes (VII - XV) um etwa 1/3 wieder angestiegen. Das Wiedereinsetzen der Wärmeregulation konnte jeweils nach dem Abklingen der durch das Dextromoramid bestimmten Hauptwirkungszeit (ca. 1 - 1 1/2 Std.) durch Einsetzen kleinschlägigen, bei Inspiration vornehmlich in der Hinterhand verstärkten Muskeltremors registriert werden.

Nach Winternitz (1894, zit. nach Frey, Hügin, Mayrhofer 1955 (18)) stellt das Kältezittern die aktive Kälteabwehr des Organismus mit Erhöhung des Energiestoffwechsels bei gleichzeitiger Verengung der peripheren Gefäße während der ersten (Rektaltemperatur 37 - 34°C) der drei nach dieser klassischen Einteilung genannten Phasen der Körpertemperatursenkung dar.

Chlorprothixen hat sowohl in der peroralen, nach der zunächst nur eine sehr milde Sedierung hervortritt, als auch in der im. Applikation eine überzeugende, potenzierende Wirkung auf Dextromoramid, das 45 - 70 Min. nach dem Neuroplegicum injiziert wurde, gezeigt. Wurde Chlorprothixen peroral verabreicht, so trat etwas Unruhe und Winseln beim Einschlafen und auch während

der 60 - 80 (- 120) Min. andauernden, auch etwa bei Stadium III/$_1$ liegenden Toleranz auf. Eine der typischen, parasympathicomimetischen Wirkung des Analgeticums entsprechende Verminderung von Puls- und Atemfrequenz um mindestens 20 % war die Regel. - Bei der im. Injektion des Chlorprothixen löste die nach 45 Min. folgende Dextromoramid-Injektion, wahrscheinlich zusammen mit der zuweilen auch blutdrucksenkenden, Kreislauflabilität fördernden Wirkung des Chlorprothixen, Puls- und Atemfrequenzerhöhung aus, was auch im Versuch VI der Fall war. - Der Ø 80 Min. anhaltenden Toleranz folgte ein 2 - 3stündiger Nachschlaf. Bemerkenswert war hier die zweifellos durch das Chlorprothixen bedingte, im Vergleich zu den anderen Kombinationen deutlich während des ganzen Tages anhaltende Dämpfung der Tiere. - Die Temperatursenkung ist eindeutig größer als in den vorangegangenen Versuchsreihen. Sie hat entsprechend der nachhaltigeren Einwirkung dieser Medikamentation ihr Minimum erst nach 2 - 3 Std. erreicht und beträgt etwa 3°C. Der Wiederanstieg, meist mit Muskeltremor verbunden, ist bis zum Ende des Nachschlafes um 1/5 erfolgt. Die völlige Einregulierung überdauert den ganzen Tag.

Bei der Katze hatte Dextromoramid Erregungszustände zur Folge, wie sie vom Morphin her bekannt sind. (3 mg Dextramoramid/Katze) Die Neuroplegica Prothipendyl (10 mg/kg) und Chlorprothixen (2, 5 mg/kg) konnten diese Erregung nur mildern, nicht völlig unterdrücken, obgleich sie (auch schon 4 mg/kg Prothipendyl) allein die Katzen in einen somnolenten Zustand versetzten, der 3 - 5 Std. deutlich anhielt. Die bei einem Fall unter 10 mg/kg Prothipendyl (allein, ohne Dextromoramid!) beobachteten Aufregungserscheinungen, die in erhöhter Angriffslust ihren Ausdruck fanden, sind vermutlich auf gleiche Ursachen wie die beim Hund erwähnten "inversen Reaktionen" zurückzuführen. - Die Itridalwirkung zeigte sich in einem Fall durch starke Somnolenz, im anderen durch Erregung und Salivation (0, 25 - 0, 5 ml Itridal). Weitere Versuche erscheinen hier ratsam.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach grundsätzlichen Betrachtungen über die Neuroplegie und deren Anwendungsgebiete ("Potenzierte Narkose", "kontrollierte Hypothermie", "pharmakologische Hibernation") in der Humanmedizin wird anhand der Literatur die Chemie und Pharmakologie von Prothipendyl, Itridal (= Prothipendyl und Cyclobarbital), Chlorprothixen und Dextromoramid dargelegt und über die Verwendung dieser Medikamente in der Psychiatrie, inneren Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe berichtet.

Eigene Versuche, größtenteils an Hunden, aber auch an Katzen durchgeführt, zeigten die sedierende Wirkung des Prothipendyl (4 - 8 mg/kg im.). Somnolenz bewirkt Prothipendyl meistens nur in hohen Dosen (12 - 20 mg/kg im.). Die Wirkungsdauer beträgt, wie für das deutlich stärker somnolent wirkende Chlorprothixen (2,5 - 5 mg/kg im.) etwa 2 - 4 Std. Peroral verabreicht, hat Chlorprothixen auffallend milden somnolenten Einfluß auf die Tiere. - Auf die bei Anwendung dieser Substanzen mitunter vorkommenden Kreislaufreaktionen sowie auf "inverse Reaktionen", vornehmlich nach iv. Injektion, wird hingewiesen.

"Itridal", iv. in der "Dosierung nach Wirkung" injiziert, bewirkt beim Hund einen 2stündigen tiefen Schlaf, der von 3stündigem "Nachschlaf" gefolgt ist. Durch cerebrale Erkrankungen bedingte Unruheerscheinungen lassen sich nur für die Dauer der Medikamenteinwirkung beheben.

Dextromoramid allein erzeugt beim Hund Unruheerscheinungen und zuweilen Defäkation, bei der Katze starke Erregung als Folge der morphinähnlichen Wirkung der Substanz.

In den Kombinationsversuchen

Combelen-Dextromoramid	(0,05 - 0,1 ml Combelen + 0,25 - 0,33 mg/kg Dextromoramid),
Prothipendyl-Dextromoramid	(4 - 8 mg/kg Prothipendyl + 0,25 - 0,4 mg/kg Dextromoramid) und
Chlorprothixen-Dextromoramid	(2,5 - 5 mg/kg Chlorprothixen + 0,3 mg/kg Dextromoramid),

in denen das Neuroplegicum jeweils vorgegeben oder zusammen mit dem Analgeticum in der Mischspritze im. appliziert wurde, trat die erwähnte Unruhe zurück. Es resultierte eine ca. einstündige Toleranz (Stadium $III/_1$), der ein 2 - 3stündiger Nachschlaf folgte.

Die zu den Versuchen verwendeten Präparate

(Prothipendyl: Chemiewerk Homburg, Frankfurt/M.;
Itridal: Chemiewerk Homburg, Frankfurt/M.;
Chlorprothixen: Hoffmann - La Roche, A.G.
Dextromoramid: HEK-Pharmazeutik G.m.b.H., Lübeck)

wurden freundlicherweise von den genannten Firmen zur Verfügung gestellt.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Arnold, O.H.: Klinische Erfahrungen mit dem Neuroleptikum "Truxal". Wiener Med. Wch.-schr., 109, 892-898 (1959)

2. Barke, A.: Schlafmittelnarkosen bei Tieren. Berl. u. Mchn. Tierärztliche Wchschr., S. 54 - 56 (1947)

3. Bartel, J.W. und Gerber, K.W.: Erfahrungen mit einer kombinierten Neuroplegicaanwendung zur Therapie von Psychosen. Med. Monatsschrift, 14, 304-308 (1960)

4. Bartels: Erfahrungen mit Jetrium in der Kleintierpraxis. Nr. 6, 1. Juni, 1960 Der praktische Tierarzt.

5. Birke, E.R.: Unruheerscheinungen entpersönlichter, alternder Menschen. Mchn. Med. Wschr., 103, 1018-1022 (1961) und 103, 1068-1072 (1961)

6. Bollwahn, W.: Beobachtungen bei der Anwendung von Chlorprothixen und Perphenazin beim Schwein. Dtsch. Tierärztliche Wschr., 69, 219-224 (1962)

7. Börger, H.H.: Prämedikation vor chirurgischen Eingriffen. Ärztliche Praxis, XI. Jahrg., 346-347 (1959)

8. David, M. und Deligne: Un nouvel Analgèsique de Synthèse: le R875 ou 2:2-Diphenyl-3Methyl-4-Morpholino-butyrylpyrrolidine. Quelques aspects pharmacodynamique a propos de son utilisation en neurochirurgie. La Presse Medicale, 65, 731-733 (1957)

9. Diehr, A.: Untersuchungen mit einem neuen Psychosedativum in der Poliklinik. Die Medizinische, Nr. 38, 1766-1768 (1959)

10. Dietel, K. und Dietel, V.: Erste Erfahrungen mit Dominal, einem Thipendyl-Derivat, im Kindesalter Deutsches Medizin. Journal, 9, 594-596 (1958)

11. Dobroschke, G.: Jetrium, ein neues Analgeticum. Die Medizinische, Nr. 13, 600-602 (1959)

12. Dorn, H.: Behandlung der konstitutionellen Neurodermatitis mit dem Thipendyl-Derivat Dominal forte. Zeitschrift für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. XXVIII, 256-260 (1960)

13. Draschke, E. und Bosch, M.: Bericht über 100 Fälle geburtshilflicher Analgesie mit Dextromoramid. Anästhesist, S. 324 (1959)

14. Feer, H., Fuchs, M., Strässle, M.: Klinische Untersuchungen mit Chlorprothixen. Schw. Med. Wschr. 90, 600-602 (1960)

15. Finke, L.: Erfahrungen mit dem Analgeticum Jetrium. Die Medizinische, Nr. 25, 1222-1223 (1959)

16. Flügel, F., Bente, D., Wanderer, E., Wunderwald, B.: Erfahrungen mit einer modifizierten Chlorpromazin-Reserpin-Kombination bei endogenen Psychosen. Deutsche Med. Wschr., 12, 445-448 (1958)

17. Foldes, F.F. und Machaj, Th.S.: Morphinantagonisten Anästhesist, 6, 95-99 (1957)

18. Frey, F., Hügin, W., Mayrhofer, O.: Lehrbuch der Anästhesiologie, Springer-Verl. Berl., Göttingen, Heidelberg 1955.

19. Fritsch, R.: Beitrag zur Narkosepozenzierung mit Megaphen bei Haustieren. Vet.-Diss. München 1954

20. Fröhner-Völker: Lehrbuch der Toxikologie, Ferd. Enke-Verl. Stuttgart (1950)

21. Goethe, H.: Zur Methodik der experimentellen Prüfung antikinetotischer Pharmaka am Beispiel zweier Thipendyl-Verbindungen. Arzneimittelforschung ("Drug Research") 8, 605-607 (1958)

22. Grimmeisen, H.: Erfahrungen mit dem Neurolepticum Taractan in Anästhesie und klinischer Praxis. Münchn. Med. Wschr., 40, 1923-1925 (1961)

23. Gross, H.: Erfahrungen mit neuroleptischen Behandlungsverfahren in der Anstaltspsychiatrie. Wiener Med. Wschr. 110, 36, 718-719 (1960)

24. Hasse, G. Fr.: Erfahrungen mit der Wirksamkeit einer neuen Thipendylverbindung ("Dominal forte") zur Anästhesievorbereitung in Chirurgie und Gynäkologie. Münchn. Med. Wschr., 101, 1017-1018 (1959)

25. Henry, J.: Klinische Erfahrungen bei antidepressiver Therapie. Ärztliche Praxis, XIII Jhg., S. 1217 (1961)

26. Hess, W.R.: Das Zwischenhirn und die Regulation von Kreislauf und Atmung. Basel 1938

27. Hess, W.R.: Vegetative Funktionen und Zwischenhirn. Helvetica Physiologica et Pharmkologica Acta (Supplementum IV) Basel 1947

28. Hess, W.R.: Die funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystems. Basel 1948

29. Hift, St. und Kryspin-Exner, K.: Prothipendyl-hydrochlorid, ein neues Neurolepticum. Wiener Med. Wschr., 108, 664-668 (1958)

30. Hoffet, H. und Cornu, F.: Klinische Erfahrungen mit dem Thioxanthenderivat Ro 4-0403 (Taractan). Schweiz. Med. Wschr. 90, 602-607 (1960)

31. Hoffmann, R.: Prae- und postoperative Behandlung mit Dominal forte, einem Thipendylderivat, bei gynäkologischen Eingriffen. Medizinische Monatsschrift, 14, 378-380 (1960)

32. Horatz, K.: Die potenzierte Narkose ohne und mit Unterkühlung (ihre Vorteile, Grenzen und Gefahren). Mchn. Med. Wschr., 96, 426-429 (1954)

33. Hotovy, R.: Die "Neuroplegica" und ihre psychopharmakologische Prüfung. E. Mercks Jahresbericht 1956

34. Hutschenreuter, K. und Pitzler, K.: Klinische Erfahrungen mit einem Neurolepticum ("Dominal forte") in der Chirurgie. Midzinische Klinik, 53, 1415-1417 (1958)

35. Hürlimann, F.: Postoperative Schmerzbekämpfung mit "Taractan", einem neuen Thioxanthen-Derivat. "Praxis" (Schweizerische Rundschau für Medizin) 50, 223-225 (1961)

36. Irmer, W. und Koss, F.H.: Die potenzierte Narkose. Deut. Med. Wschr., 78, 361-366 (1953)

37. Janssen, P. et Jagenau, A.: A new series of potent analgesics. J. of Pharmacy a. Pharmacology, 9, 381-400 (1957)

38. Jessel, H.-J.: Erfahrungen mit Prothipendyl in der Psychiatrie.
Deut. Med. Wschr., 85, 192-196 (1960)

39. Kaemmerer, K.: Versuche mit Combelen an Säugetieren.
Vet.-Med. Nachr., 2, 71-120 (1958)

40. Kielholz, P.: Diagnostik und Therapie der erschöpfungsdepressiven Zustandsbilder.
Wiener Med. Wschr. 110, 36, 714-716 (1960)

41. Knoblauch, G. und Krause, D.: Analgetica zur Prämedikation bei intravenösen Kurznarkosen.
Bln. u. Mchn. Tierärztliche Wschr., 175 (1950)

42. Krause, D.: Über Sympathicolytica.
Deut. Tierärztliche Wschr., 62, S. 507, (1955)

43. Krüger, G.A. und Orth, Ph.: Tierexperimentelle Untersuchungen über das neue Analgeticum Dextromoramid.
Anästhesist, Bd. 8, 11-14 (1959)

44. Krupp, H.: Ambulante Therapie vegetativer Störungen.
Ärztl. Praxis, XIII. Jahrg. Nr. 12, 714-715 (1961)

45. Kurka, P.: Klinische Erfahrungen mit Prothipendyl ("Dominal forte") in der Narkoseprämedikation.
Wiener Klin. Wschr., 71, 533-535 (1959)

46. Küster, H.: Klinische Erfahrungen mit Psychosedativer und neuroleptischer Therapie.
Ärztliche Praxis, X. Jahrg., 1085-1086 (1958)

47. Küttler, R.: Klinische Erfahrungen mit Dominal forte in der Chirurgie.
Med. Monatsschr., 12, 612-613 (1958)

48. Laborit, H.: Potenzierte Narkose.
Deut. Zeitschr. f. Chirurgie, S. 723-732 (1954)

49. Linke, H.: Klinische Beobachtungen und Untersuchungsergebnisse mit dem Neurolepticum "Dominal forte".
Fortschritt der Medizin, 77, 133-134 (1959)

50. Linke, H.: Klinische Erfahrungen mit dem neuen Thiophenylpyridylamin-Derivat Dominal forte.
Mchn. Med. Wschr., 100, 969-973 (1958)

51. Linke, H.: Psychotrope Substanzen.
Mchn. Med. Wschr., 102, 995 (1960)

52. Mentzos, St.: Klinische Erfahrungen mit einem neuen Psychosedativum der Thioxanthenreihe.
Med. Welt, Nr. 20, 1104-1106 (1961)

53. Murphy, E., Griffith, W.B., Carter, P.B. and David, N.: SKF 5137 (dl-N-(2:2-diphenyl-3-methyl-4-(N-morpholino)-butyryl-purrolidine HCl), an analgetic: Potentation of various effects in rats by chlorpromazine and prochlorperazine, J. Pharmacol. Exp. Therap., 119, 172 (1957)

54. Neuschäfer-Rube, R.: Erfahrungen mit Dominal forte in der Inneren Medizin.
Therapie der Gegenwart, 98, 228-231 (1959)

55. Nüssgen, W.: Erfahrungen mit Prothipendyl in der Prämedikation.
Anästhesist, 8, 14-16 (1959)

56. Pellmont, B. und Besendorf, H.: Zur Wirkungsweise von Morphinantagonisten
Anästhesist, 6, S. 74 (1957)

57. Pellmont, B., Steiner, F.A., Besendorf, H., Bächtold, H.P. und Läuppi, E.: Einführung in die Pharmakologie von Taractan, einem Neurolepticum mit besonderem Wirkungscharakter.
Schw. Med. Wschr., 90, 598-599 (1960)

58. Petersen, P. V., Lassen, N., Holm, T., Kopf, R. und Moller-Nielsen, J.: Chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung einiger Thioxanthen-Analoge zu Chlorpromazin, Promazin und Mepazin.

59. Quandt, J., von Horn, L., Schließ, H.: Bemerkungen zur Behandlung mit Phenothiazinverbindungen innerhalb der Psychiatrie unter besonderer Berücksichtigung eines neuartigen Thiophenylpyridylamin-Derivates. Psychiatria et Neurologia, Separatum Vol. 135, No. 3, pp. 197-207 (1958)

60. Richter, H.R. und Müller, H.R.: Zur Beeinflussung extrapyramidaler Bewegungsstörungen durch ein neues Neuroplegicum der Thiophenylpyridalamin-Reihe (Prothipendyl, "Dominal forte" Homburg). Schw. Med. Wschr., 89, 794-797 (1959)

61. Rummel, W.: Zur Abhängigkeit der Narkoseschwelle von metabolischen, hormonellen und pharmakologischen Einflüssen. Anästhesist, 8, 328-332 (1959)

62. Schad, R.: Vet.-Diss. München 1937. (Untersuchungen über die Ruhepulszahl und über psychogene Beeinflussung des Pulses beim Hund.)

63. Schiemann, W.: Über die internklinische Anwendung von Psychosedativa und Neuroplegica. Ärztliche Wschr., 11, 505-508 (1959)

64. v. Schlichtegroll, A.: Zentrale und periphere Dämpfungswirkungen in der Reihe der Thiophenylpyridylamin-Derivate. Arzneimittel-Forschung (Drug Res.), 8 489-503 (1958)

65. Scholler, K.L.: Erfahrungen mit dem Thipendyl-Derivat Dominal forte als Sedativum und Neuroleptikum in der Neurochirurgie. Ärztliche Wschr. 13, 1045-1049 (1958)

66. Schönherr, W.: Über die Wirkung einer neuen Thipendyl-verbindung in der Geburtshilfe. Die Medizinische, Nr. 37, 1458-1461 (1958)

67. Schuppius, A.: Untersuchungen über die Beeinflussung des Geburtsverlaufes durch ein Neurolepticum mit Hilfe der Tokographie. Die Medizinische, Nr. 45, 2185-2187 (1959)

68. Schürholz: Klinische Erfahrungen mit der potenzierten Narkose in der Neurochirurgie. Zentraleurop. Anästhesiekongr. 1954 Mchn.

69. Schütz, A.: Psychisch bedingte Unruhezustände in der allgemeinen Praxis. Der Landarzt, 37, 229-231, (1961)

70. Soehring, K., Frei, H.H., Völger, P.: Der Einfluß des Körperfettgehaltes auf die Wirkungsdauer intravenöser Kurznarkotica. Anästhesist 4, 162-163 (1955)

71. Stärck, G.: Erfahrungen in der inneren Medizin mit dem Thipendyl-Derivat Dominal forte. Med. Monatsschr. 12, 745-747 (1958)

72. Stengel, G. und Leutner, V.: Untersuchungen über einen Antagonisten morphinähnlich wirkender Verbindungen beim Hund. Tierärztl. Umschau, 16, S. 11-16 (1961)

73. Storch, H.H.: Untersuchungen über die Prämedikation mit neuen vegetativ dämpfenden Mitteln. Med. Diss. Heidelberg 1958

74. Stöwsand, D.: Erfahrungen mit einem Thioxanthen-Präparat (Taractan) in der Psychiatrie. Med. Welt Nr. 4 197-199 (1961)

75. Uhde, Ch.: Erfahrungen mit einem neuen Neurolepticum. Therapie der Gegenwart, 100, 263-265 (1961)

76. Ullrich, K.: Studien über die Allgemeinnarkose des Hundes.
Mth. Vet. -med. 3, 201 (1948)

77. Ullrich, K. und Voss, U.: Die Allgemeinnarkose des Hundes unter klinischen Bedingungen.
Tierärztl. Umschau, 12, 105-112 (1957)

78. Valentin, H.: Klinische Erfahrungen mit einer neuen Thipendyl-Verbindung in Geburtshilfe und Gynäkologie.
Med. Klinik, 53, 1570-1572 (1958)

79. Vidic, E.: Identifizierung und quantitative Bestimmung von Jetrium (Palfium) in biologischem Material.
Archiv f. Toxikologie, 19, 254-268 (1961)

80. de Vink, L.P.H.J. und Soest, E.V.: Dextromoramidum bei der postoperativen Schmerzbekämpfung.
Die Med. Welt, Nr. 42 (1960)

81. Volkstädt, H. und Bünte, H.: Über die Anwendung eines neuen Neurolepticums in der Chirurgie.
Therapie der Gegenwart, 98, 443-446 (1959)

82. Völker, R.: Narkosefragen.
Wiener Tierärztl. Monatsschr., 42, 783-793 (1955)

83. Westhues, M.: Die Narkose, Vortrag Zürich 11.2.54
Schw. Arch. f. Tierheilk., 503-517 (1954)

84. Westhues, M. und Fritsch, R.: Die Narkose der Tiere, Bd. II, Allg.-narkose.
Verl. Paul Parey.

85. Wirth, W.: "Neuroplegie", "potenzierte Narkose" und "kontrollierte Hypothermie" (zur Pharmakologie) Verhandl. deutsch. Gesellsch. inn. Med. Kong. 60, pp. 100-101 (1954)

86. Zürn, L.: Potenzierte Narkose und künstlicher Winterschlaf. Zentraleuropäischer Anästhesiekongress 1954, München.

Am Schluß dieser Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. Ullrich für die Überlassung des Themas und die mir in seiner Klinik jederzeit gewährte wohlwollende Unterstützung meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

LEBENSLAUF

Am 20. November 1934 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Erich Woiwode und seiner Ehefrau Meta, geb. Wilke, in Frankfurt/Oder geboren.

Die Grundschule besuchte ich zunächst in Berlin. Nach häufigem kriegsbedingtem Schulwechsel folgten die Oberschuljahre in Ohrdruf und Waltershausen/Thür., wo ich das Abitur bestand.

Im Wintersemester1956/57 begann ich an der Freien Universität Berlin das Studium der Tiermedizin, das ich vom sechsten Semester ab an der Universität München fortsetzte und am 3. August 1961 mit der tierärztlichen Prüfung abschloß.

Die Bestallung als Tierarzt bekam ich mit Geltung vom 1. März 1962.